

# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESSENS

## PCT

### INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

REC'D 30 MAR 2005

WIPO PCT

40/53285

|   |   |  |
|---|---|--|
| Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts<br>2132/Dr.GotWeS                                   | <b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/PEA/416) |  |
| Internationales Aktenzeichen<br>PCT/EP 03/09800   | Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)<br>04.09.2003   | Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)<br>29.10.2002 |
| Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK<br>A61K9/50 |   |  |
| Anmelder<br>RÖHM GMBH & CO. KG et al.   |   |  |

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.



2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 7 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

- ☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt 43 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Bescheids
- II ☐ Priorität
- III ☒ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Regel 66.2 a)ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

|   |  |
|---|--|
| Datum der Einreichung des Antrags<br><br>18.05.2004   | Datum der Fertigstellung dieses Berichts<br><br>04.11.2004   |
| Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde<br><br> Europäisches Patentamt<br>D-80298 München<br>Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d<br>Fax: +49 89 2399 - 4465 | Bevollmächtigter Bediensteter<br><br>Schifferer, H<br>Tel. +49 89 2399-7472<br> |

**I. Grundlage des Berichts**

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):

**Beschreibung, Seiten**

1-31 in der ursprünglich eingereichten Fassung  
32-36 eingegangen am 20.10.2003 mit Schreiben vom 15.10.2003

**Ansprüche, Nr.**

1-12 in der ursprünglich eingereichten Fassung

**Zeichnungen, Blätter**

1/3-3/3 eingegangen am 20.10.2003 mit Schreiben vom 15.10.2003

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um:

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung,      Seiten:
- ☐ Ansprüche,        Nr.:
- ☐ Zeichnungen,     Blatt:

# INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen : PCT/EP 03/09800

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

*(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen.)*

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

## III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

- ☐ die gesamte internationale Anmeldung,  
☒ Ansprüche Nr. 12, 1-11 (zum Teil)

Begründung:

- ☐ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht *(genaue Angaben)*:  
☒ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen *(machen Sie bitte nachstehend genaue Angaben)* oder die obengenannten Ansprüche Nr. 12 sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte *(genaue Angaben)*:

**siehe Beiblatt**

- ☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.  
☒ Für die obengenannten Ansprüche Nr. 12, 1-11 (zum Teil) wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.

2. Eine sinnvolle internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht:

- ☐ Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.  
☐ Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

## V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung  
Neuheit (N)

Ja: Ansprüche 2-7, 10-12

Nein: Ansprüche 1, 8, 9

Erfinderische Tätigkeit (IS)

Ja: Ansprüche -

Nein: Ansprüche 2-7, 10-12

Gewerbliche Anwendbarkeit (IA)

Ja: Ansprüche: 1-12

Nein: Ansprüche: -

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER  
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen . PCT/EP 03/09800

---

**2. Unterlagen und Erklärungen:**

**siehe Beiblatt**

**III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit**

Der Anmelder sollte sich dessen bewußt sein, daß die Recherche für diejenigen Teile der Anmeldung durchgeführt wurde, die klar und/oder gestützt im Sinne des Artikels 6 PCT und/oder offengelegt im Sinne des Artikels 5 PCT sind. Folglich kann die Prüfung nur für diejenigen Teile der Anmeldung durchgeführt werden, die komplett recherchiert wurden (siehe Recherchenbericht, Formblatt PCT/ISA/210). Patentansprüche, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, können normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein (Regel 66.1 (e) PCT).

**V Begründete Feststellung nach Regel 66.2 (a) (ii) hinsichtlich Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit**

**1) Korrekturen - Regel 11.10, 91 PCT, Artikel 19 PCT**

Beschreibung und Abbildungen wurden am 15.10.2003 neu eingereicht, weil Abbildung 2 zweimal vorhanden war, die Zeichnungen nicht vom Text getrennt waren und Mängel in Gliederung/Numerierung vorlagen.

Die Änderungen entsprechen den Anforderungen von Regel 11.10, Regel 91, Artikel 19 PCT.  
Die geänderte Beschreibung samt Zeichnungen sind Basis für die Prüfung.

**2) Klarheit - Artikel 6 PCT**

**2.1)** Der Anspruch 12 entspricht nicht den Erfordernissen des Artikels 6 PCT, weil der Gegenstand des Schutzbegehrens nicht klar definiert ist. In dem Anspruch wird versucht, den Gegenstand durch das zu erreichende Ergebnis zu definieren, nämlich dahingehend, daß die prozentuale Wirkstofffreigaberate um nicht mehr als 10 % im Zeitraum von 1-5 Stunden in einem hypotonen und isotonen Freigabemedium abweichen darf. Damit wird aber lediglich die zu lösende Aufgabe angegeben. Zur Beseitigung dieses Mangels erscheint es erforderlich, die für die Erzielung dieses Ergebnisses notwendigen technischen Merkmale in die Ansprüche aufzunehmen.

**3) Dokumente**

In diesem Bescheid werden folgende, im Recherchenbericht zitierte Dokumente (D1-D2) genannt; die Numerierung wird auch im weiteren Verfahren beibehalten:

D1: US5643602

D2: EP0519870

Wenn nicht anders angegeben, wird auf die entsprechend zitierten Abschnitte in D1-D2 verwiesen (siehe Recherchenbericht, PCT/ISA/210).

**4) Neuheit - Artikel 33 (1) und (2) PCT**

**4.1)** D1-D2 offenbaren einen Kern, der mit zwei Polymerschichten umgeben ist. Die erste Schicht besteht aus Eudragit NE 30 D (D2) bzw. Eudragit NE (siehe D1), die zweite Schicht aus Eudragit L 30 D (siehe D2) sowie Eudragit S, Eudragit L 100-55 (siehe D1).

Der Wirkstoff wird entweder als eigene Schicht in Form einer Suspension unmittelbar auf diesen Kern (Pellets) aufgebracht (siehe D1, D2) oder in den Kern (Pellets) selbst eingearbeitet (D1). D1 verwendet Budesonid und Glukokortikoide in den entsprechenden pharmazeutischen Formulierungen zur Behandlung von Morbus Crohn sowie Colitis ulcerosa, D2 Diclofenac Natrium. D1 offenbart zudem wirkstofffreie Kerne, auf die eine Schicht aufgetragen wird, die ein Glukokortikoid und ein wasserlösliches oder wasserunlösliches Polymer, wie Eudragit NE, umfaßt. Eudragit NE ist mit Eudragit NE 30 D (siehe Beispiele 1-5 der vorliegenden Anmeldung) strukturell identisch, der Zusatz "30 D" bezieht sich auf eine 30 %ige wässrige Dispersion.

- 4.2) D1-D2 legen die Gewichtsprozentage für Methylmethacrylat, Ethylacrylat für den inneren Überzug, für Methacrylsäure, Methylmethacrylat oder Ethylacrylat für den äußeren Überzug sowie das Wirkstoff/Polymerverhältnis nicht offen.
- 4.3) Im Lichte von D1, D2 und mit Bezug auf die Punkte V - 1., 2.1, 4.1, 4.2 ist der Gegenstand der Ansprüche 1, 8, 9 in der vorliegenden Anmeldung als nicht neu im Sinne der Artikel 33 (1) und (2) PCT zu betrachten.
- 4.4) Der Gegenstand in den Ansprüchen 2-7, 10-12 scheint hingegen neu zu sein gemäß Artikel 33 (1) und (2) PCT, da er in D1, D2 nicht offengelegt ist (siehe Punkt 3.2).
- 5) Erfinderische Tätigkeit - Artikel 33 (1) und (3) PCT
- 5.1) Das Problem, das es in der vorliegenden Anmeldung zu lösen galt, war die Entwicklung neuer verbesserter Darreichungsformen, die keine Wechselwirkungen zwischen der inneren Überzugsschicht und den aus dem Kern retardierend freigesetzten Wirkstoffmolekülen aufweisen und deren Wirkstofffreigabecharakteristik von der Ionenstärke des umgebenden Mediums weitestgehend unbeeinflusst ist.

Die Lösung des Problems erfolgte gemäß Anmelder durch eine mehrschichtige Arzneiform, die einen neutralen Kern, einen inneren Überzug aus Methacrylat-Copolymeren und einem pharmazeutischen Wirkstoff in gebundener Form sowie einen äußeren Überzug aus radikalisch polymerisierten C1-C4-Alkylestern der Acryl-/Methacrylsäure und aus (Meth)acrylat Monomeren mit einer anionischen Gruppe im Alkylrest umfaßt.

D1, das als nächst liegender Stand der Technik bezeichnet werden kann, offenbart einen Nonpareil-Kern, der mit einer Suspension aus einem Glukokortikoid und einem wasser-löslichen oder wasser-unlöslichen Polymer (wie Eudragit NE) überzogen wird. Darüber wird eine zweite Schicht angebracht, die aus einem anionischen Säurepolymer (wie Eudragit L100-55, Eudragit L oder Eudragit S) besteht. Glukokortikoide, insbesondere Budesonid, sind als Wirkstoffe genannt.

D1 legt das Wirkstoff/Polymer-Verhältnis, die Variation der Gewichtsprozentage für Methylmethacrylat, Ethylacrylat im inneren Überzug, sowie für Methacrylsäure, Methylmethacrylat oder Ethylacrylat im äußeren Überzug nicht offen.

Aufgrund der allgemeinen Kenntnisse eines Fachmannes ist es für diesen offensichtlich, eine Steuerung der Wirkstofffreisetzung durch Einarbeitung verschiedener Wirkstoffkonzentrationen in der inneren Schicht sowie durch Variation der Gewichtsprozentage der Polymerkomponenten zu erzielen. Keine unerwarteten oder überraschenden Effekte wurden für die Variation der Gewichtsprozentage von Methylmethacrylat/Ethylacrylat im inneren Überzug sowie für Methacrylsäure/Methylmethacrylat/Ethylacrylat im äußeren Überzug oder das Wirkstoff/Polymerverhältnis beschrieben.

Als Alternative wird in D2 eine pharmazeutische Diclofenac-Natrium haltige Darreichungsform beschrieben, die einen wirkstofffreien Kern, eine Schicht mit einer Wirkstoffsuspension, eine innere Schicht aus Eudragit NE 30 D und eine äußere Schicht aus Eudragit L 30 D umfaßt. Es ist für einen Fachmann offensichtlich, in der inneren Schicht den Wirkstoff an das Polymer zu binden, dadurch die Wirkstofffreisetzung zu verändern, eine Wechselwirkung mit den bereits freigesetzten Molekülen zu vermeiden und den Einfluß der Ionenstärke des Mediums auf das Freisetzungsverhalten selbst zu reduzieren.

- 5.2) Mit Bezug auf 5.1 ist der Gegenstand der Ansprüche 2-7, 10-12 als nicht erfinderisch gemäß Artikel 33 (1) und (3) PCT zu betrachten.

S. 10/2001

## Mehrschichtige Arzneiform

Die Erfindung betrifft eine mehrschichtige Arzneiform mit neutralem Methacrylat-Copolymer als Bindemittel für den Wirkstoff.

## Stand der Technik

Die Verwendung von sogenannten neutralen Methacrylat-Copolymeren, das heißt Methacrylat-Copolymeren, die zum überwiegenden Teil aus (mindestens 95%) (Meth)acrylat-Monomeren mit neutralen Resten, wie Methylmethacrylat oder Ethylacrylat, bestehen, als Überzugs- und Bindemittel für Arzneiformen mit verzögerter Wirkstofffreisetzung ist seit langem bekannt.

Verwendungen in Mischungen mit anionischen Dispersionen sind beschrieben z. B. in EP-A 152 038, EP-A 208 213 oder EP-A 617 972.

WO 01/68767 beschreibt eine Dispersion, geeignet zur Verwendung als Überzugs- und Bindemittel für Arzneiformen, mit einem Feststoffgehalt von 10 - 70 Gew.-% bestehend aus

- a) 90 bis 99 Gew.-% eines Methacrylat-Copolymeren, das zu mindestens zu 90 Gew.-% aus (Meth)acrylat-Monomeren mit neutralen Resten besteht und eine Glastemperatur  $T_g$  von  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  bis  $+20\text{ }^{\circ}\text{C}$  bestimmt nach der DSC-Methode und
- b) 1 - 10 Gew.-% eines nichtionischen Emulgators mit einem HLB-Wert von 15,2 bis 17,3.



Die Verwendung der speziellen Emulgatoren gemäß der WO 01/68767 erlaubt es unter Beibehaltung der Stabilität der Dispersion und ihrer Teilchengrößenverteilung, daraus Arzneimittelformulierungen herzustellen, bei denen eine Phasenseparation unter Ausbildung von Kristallstrukturen durch den Emulgator unterbleibt.

Die WO 01/68767 erwähnt weiterhin, daß Schichten von mehrlagigen Überzugssystemen erzeugt werden können. Beispielsweise kann ein Kern, der z.B. basische oder wasserempfindliche Wirkstoffe enthält, mit einer Isolierschicht aus einem anderen Überzugsmaterial, wie Celluloseether, Celluloseester, kationische Polymethacrylate (wie EUDRAGIT® E 100, -RL 100; -RS 100, Röhm GmbH), versehen werden, bevor das erfindungsgemäße Überzugsmittel aufgetragen wird. Ebenso können anschließend weitere Überzüge, beispielsweise mit geruchs- oder geschmackskaschierender Wirkung oder mit ansprechender Farb- oder Glanzwirkung, aufgebracht werden.

Ein typisches Methacrylat-Copolymer gemäß der WO 01/68767 kann z. B. aus 25 - 35 Gew.-% Methylmethacrylat und 75 bis 65 Gew.-% Ethylacrylat aufgebaut sein. Gegebenenfalls können auch geringe Comonomer-Anteile anderer Vinylmonomere enthalten sein.

Mehrschichtige Arzneiformen sind hinlänglich bekannt. Die WO 01/68058 beschreibt z. B. die Verwendung einer mehrschichtigen Arzneiform, die im wesentlichen aufgebaut ist aus

- a) einem Kern mit einem pharmazeutischen Wirkstoff
- b) einem inneren Überzug aus einem Copolymeren oder einer Mischung von Copolymeren, die sich aus 85 bis 98 Gew.-% radikalisch polymerisierten C1-

bis C<sub>4</sub>-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und 15 bis 2 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomeren mit einer quaternären Ammoniumgruppe im Alkylrest zusammensetzen und einem

- c) einem äußeren Überzug aus einem Copolymeren, das sich aus 75 bis 95 Gew.-% radikalisch polymerisierten C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und 5 bis 25 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomeren mit einer anionischen Gruppe im Alkylrest zusammensetzt

zur Herstellung einer Arzneiform, welche im Freisetzungstest nach USP zwei Stunden bei pH 1,2 und anschließendem Umpuffern auf pH 7,0 den enthaltenen Wirkstoff im Zeitraum bis 2,0 Stunden nach Testbeginn zu weniger als 5 % und zum Zeitpunkt acht Stunden nach Testbeginn zu 30 bis 80 % freisetzt.

### Aufgabe und Lösung

Die vorliegende Erfindung geht von der WO 01/68767 aus. Die darin beschriebene mehrschichtige Arzneiform erlaubt die Einstellung variabler Freisetzungsprofile und eine präzise und unter definierten Bedingungen reproduzierbare Wirkstoffabgabe.

Ihre Herstellung ist durch den in mehreren Arbeitsgängen herzustellenden Mehrschichtenaufbau vergleichsweise aufwendig.

Nach Auslösung der äußeren Überzugsschicht ist zudem nicht völlig auszuschließen, daß es je nach eingestellten Schichtdicken, Zusammensetzungen, dem jeweiligen Wirkstoff und dessen Konzentration zu Wechselwirkungen zwischen der inneren Überzugsschicht und den aus dem Kern retardierend freigesetzten Wirkstoffmolekülen kommen kann. Dies scheint.

insbesondere bei Wirkstoffen mit polaren oder ionischen Molekülgruppen der Fall zu sein, die mit den positiv geladenen quaternären Ammoniumgruppen der (Meth)acrylat-Copolymere oder deren Chlorid-Gegenionen in Wechselwirkungen treten können.

Ein weiteres Problem besteht in einer offenbar durch die Ionenstärke des umgebenden Mediums beeinflussten Wirkstofffreigabecharakteristik. Da gerade orale Arzneiformen häufig mit Wasser eingenommen und auch die Ionenstärke in Magen und Darm z. B. durch die Nahrungsaufnahme immer gewissen Schwankungen unterliegen, sind die Arzneiformen in vivo wechselnden Ionenstärken ausgesetzt. Dies kann, in vivo, zu nicht immer reproduzierbaren Wirkstofffreigabecharakteristiken führen. Wünschenswert sind deshalb Arzneiformen, deren Wirkstofffreigabecharakteristiken weitestgehend unbeeinflusst von der Ionenstärke des umgebenden Mediums bleiben.

Hinzu kommt, daß die innere Überzugsschicht in der Regel mit Hilfe von Weichmachern formuliert werden muß, um eine ausreichende Flexibilität der Filme zu gewährleisten. Auch der Einsatz von Trennmitteln wie z. B. Talkum oder Glycerolmonostearat ist in der Regel unumgänglich, um ein Verkleben der überzogenen Einheiten bei oder nach dem Auftrag der inneren Überzugsschicht zu verhindern.

Es wurde daher als Aufgabe gesehen, eine mehrschichtige Arzneiform zu entwickeln, die ähnlich wie die der WO 01/68767 die Einstellung variabler Freisetzungsprofile und eine präzise, auch bei unterschiedlichen Ionenstärken des umgebenden Mediums reproduzierbare Wirkstoffabgabe erlaubt. Die mehrschichtige Arzneiform sollte jedoch vergleichsweise einfacher herstellbar sein. Zudem sollten mögliche Wechselwirkungen zwischen dem enthaltenen Wirkstoff und den mit dem Wirkstoff in Kontakt tretenden polymeren

Überzugsmitteln oder Weichmachern gering gehalten oder vermieden werden können.

Die Aufgabe wird gelöst durch eine  
mehrschichtige Arzneiform, aufgebaut aus

- a) einem neutralen Kern,
- b) einem inneren Überzug aus einem Methacrylat-Copolymeren
- c) einem äußeren Überzug aus einem Copolymeren, das sich aus 40 bis 95 Gew.-% radikalisch polymerisierten C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und 5 bis 60 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomeren mit einer anionischen Gruppe im Alkylrest zusammensetzt

dadurch gekennzeichnet, daß

der innere Überzug im wesentlichen aus einem Methacrylat-Copolymeren besteht, das mindestens zu 90 Gew.-% aus (Meth)acrylat-Monomeren mit neutralen Resten aufgebaut ist, eine Mindestfilmbildetemperatur nach DIN 53 787 von höchstens 30 °C aufweist und den pharmazeutischen Wirkstoff in gebundener Form enthält.

Gegenüber der mehrschichtige Arzneiform gemäß WO 01/68767 ist die erfindungsgemäße Arzneiform leichter herstellbar, da der Wirkstoff in einem Arbeitsschritt mit dem inneren Polymerüberzug aufgetragen werden kann. Die Verwendung eines Methacrylat-Copolymeren, das mindestens zu 90 Gew.-% aus (Meth)acrylat-Monomeren mit neutralen Resten aufgebaut ist, eine Mindestfilmbildetemperatur nach DIN 53 787 von höchstens 30 °C aufweist,

ermöglicht es weitgehend oder sogar völlig auf Hilfsstoffe wie Weichmacher oder Trennmittel zu verzichten. Vorteilhafter Weise und nicht vorhersehbar wird nach Auflösung des äußeren Überzugs im Colon eine ähnlich retardierende Freisetzung des im Polymer gebundenen Wirkstoffs erhalten, wie sie bei WO 01/68767 mit einem im Kern gebundenen Wirkstoff und einem Überzug aus (Meth)acrylat-Copolymeren mit quaternären Aminogruppen möglich ist. Ein wichtiger Vorteil der erfindungsgemäßen Arzneiform besteht darin, daß die Wirkstofffreigabe bei konstantem pH-Wert in einem hypotonischen und einem isotonischen Medium nahezu nicht von der Ionenstärke beeinflusst wird.

### Ausführung der Erfindung

Die Erfindung betrifft eine

Mehrschichtige Arzneiform, die einen enthaltenen pharmazeutischen Wirkstoff im Freisetzungstest nach USP zwei Stunden bei pH 1,2 und anschließend Umpuffern auf einen pH von mindestens 6,8 den enthaltenen Wirkstoff im Zeitraum bis 2,0 Stunden nach Testbeginn zu weniger als 5 % und zum Zeitpunkt acht Stunden nach Testbeginn zu 30 bis mindestens 80 % freisetzt

und aufgebaut ist aus

- a) einem neutralen Kern,
- b) einem inneren Überzug aus einem Methacrylat-Copolymeren
- c) einem äußeren Überzug aus einem Copolymeren, das sich aus 75 bis 95 Gew.-% radikalisch polymerisierten C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkylestern der Acryl- oder

der Methacrylsäure und 5 bis 60 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomeren mit einer anionischen Gruppe im Alkylrest zusammensetzt

dadurch gekennzeichnet, daß

der innere Überzug im wesentlichen aus einem Methacrylat-Copolymeren besteht, das mindestens zu 90 Gew.-% aus (Meth)acrylat-Monomeren mit neutralen Resten aufgebaut ist, eine Mindestfilmbildetemperatur nach DIN 53 787 von höchstens 30 °C aufweist und den pharmazeutischen Wirkstoff in gebundener Form enthält.

#### Kerne a)

Träger bzw. neutrale Kerne für die Überzüge sind Tabletten, Granulate, Pellets, Kristalle von regelmäßiger oder unregelmäßiger Form. Die Größe von Granulaten, Pellets oder Kristallen liegt in der Regel zwischen 0,01 und 2,5 mm, die von Tabletten zwischen 2,5 und 30,0 mm.

Die Kerne können weitere pharmazeutische Hilfsstoffe enthalten: Bindemittel, wie Lactose, Cellulose und deren Derivate, Polyvinylpyrrolidon (PVP), Feuchthaltemittel, Zerfallsförderer, Gleitmittel, Sprengmittel, Stärke und deren Derivate, Zucker Solubilisatoren oder andere enthalten.

#### Innerer Überzug b)

Der inneren Überzug b) besteht im wesentlichen aus einem Methacrylat-Copolymeren, das zu mindestens zu 90 Gew.-% aus (Meth)acrylat-Monomeren mit neutralen Resten besteht und eine Mindestfilmbildetemperatur nach DIN 53

787 von höchstens 30 °C, besonders bevorzugt höchstens 25 °C aufweist, mit einem darin gebundenen pharmazeutischen Wirkstoff.

Die Schichtdicke des inneren Überzugs kann bevorzugt zwischen 10 und 300 µm betragen

Methacrylat-Copolymer für den inneren Überzug b)

Das Methacrylat-Copolymer für den inneren Überzug b) besteht mindestens zu 90, insbesondere zu 95, bevorzugt zu 97, insbesondere zu 99, besonders bevorzugt zu 100 Gew.-% aus (Meth)acrylat-Monomeren mit neutralen Resten, insbesondere C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkylresten.

Geeignete Monomere sind z. B. Methylmethacrylat, Ethylmethacrylat, Butylmethacrylat, Methylacrylat, Ethylacrylat, Butylacrylat. Bevorzugt sind Methylmethacrylat, Ethylacrylat und Methylacrylat.

Die an sich neutralen Polymere können geringe Mengen Methacrylsäure oder Acrylsäure enthalten, die zwar die Wasserunlöslichkeit des Polymeren praktisch nicht verändern, jedoch die Quellung beeinflussen können und eine pH-abhängige Steuerung der Permeabilität erlauben.

In geringen Anteilen, zu höchstens 10, bevorzugt höchstens 5, besonders bevorzugt höchstens 3 oder höchstens 1 Gew.-% können andere vinylisch polymerisierbare Monomere, insbesondere (Meth)acrylatmonomere mit polaren oder ionischen Resten, z. B. Methacrylsäure oder Acrylsäure, enthalten sein.

Das (Meth)acrylat-Copolymere weist eine Mindestfilmbildetemperatur nach DIN 53 787 von höchstens 30 °C aufweist

Das Methacrylat-Copolymer kann bevorzugt eine Glastemperatur  $T_g$  von - 25 °C bis + 20 °C, bevorzugt - 10 °C bis 0 °C, bestimmt nach der DSC-Methode (ISO 11357) aufweisen.

Das Methacrylat-Copolymer des inneren Überzugs kann z. B. aus 25 - 35 Gew.-% Methylmethacrylat, 75 bis 65 Gew.-% Ethylacrylat und nicht mehr als 1 Gew.-% Methacrylsäure polymerisiert sein, wobei sich die Mengenanteile zu 100 Gew.-% addieren.

Das (Meth)acrylat-Copolymer für den inneren Überzug b) kann als organische Lösung oder als Dispersion vorliegen und verarbeitet werden.

Bevorzugt setzt man das (Meth)acrylat-Copolymer für den inneren Überzug b) in Form einer Dispersion, mit einem Feststoffgehalt von 10 - 70 Gew.-% ein.

Die entsprechende Dispersion enthält besonders bevorzugt 1 bis 10, bevorzugt 2 bis 8, besonders bevorzugt 4 bis 6 Gew.-% bezogen auf den Feststoffanteil eines nichtionischen Emulgators mit einem HLB-Wert von 15, 7 bis 19,5. Geeignet ist z. B. Polyoxyethylen-100-isononylphenol (HLB ca. 19,1).

### Emulgatoren

Emulgatoren kontrollieren den Ablauf des Emulsionspolymerisationsverfahrens, in dem sie die kettenaufbauende Reaktion der emulgierten Monomere in der Wasserphase ermöglichen. Sie sind daher ein für die Herstellung notwendiger Hilfsstoff und bestimmend für die Eigenschaften der Dispersion. Sie können üblicherweise nicht ausgetauscht werden, ohne relevante Eigenschaften der Dispersion grundlegend zu verändern.



Der HLB-Wert ist ein 1950 von Griffin eingeführtes Maß der Hydrophilie bzw. Lipophilie von nichtionischen Tensiden. Er läßt sich experimentell durch die Phenol-Titrationsmethode nach Marszall bestimmen; vgl. "Parfümerie, Kosmetik", Band 60, 1979, S. 444 - 448; weitere Literaturhinweise in Römpf, Chemie-Lexikon, 8.Aufl. 1983, S.1750. Siehe weiterhin z. B. US 4 795 643 (Seth)).

Ein HLB-Wert (Hydrophile/Lipophile Balance) läßt sich nur bei nicht ionischen Emulgatoren exakt bestimmen. Bei anionischen Emulgatoren kann dieser Wert rechnerisch ermittelt werden, liegt jedoch praktisch immer über oder weit über 20.

Die HLB-Werte der Emulgatoren haben einen deutlichen Einfluß auf die Auskristallisation des Emulgators. Im Idealfall liegen diese Werte zwischen 15, 7 und 16,2. Oberhalb des beanspruchten Bereiches kristallisieren die Emulgatoren nach dem Trocknen aus. Emulgatoren mit einem HLB-Wert unterhalb des beanspruchten Bereiches können die Dispersion nicht ausreichend stabilisieren was an starker Koagulatbildung zu erkennen ist. Die HLB Werte wurden entweder der Literatur (Fiedler: Lexikon der Hilfsstoffe) entnommen bzw. nach W. C. Griffin (Sonderdruck aus Parfümerie und Kosmetik 64, 311-314, 316 (1983); Hüthig Verlag, Heidelberg / Pharmind Ind. 60 Nr.1 (1998); Dielektrizitätsthermoanalyse) berechnet.

Der Emulgator soll toxikologisch unbedenklich und daher bevorzugt nichtionisch Emulgatoren sein.

Geeignete Emulgatorklassen sind ethoxylierte Fettsäureester oder -ether, ethoxylierte Sorbitanether, ethoxylierte Alkylphenole, Glycerin- oder Zuckerester oder Wachsderivate

Geeignete Emulgatoren sind zum Beispiel Polyoxyethylenglycerinmonolaurat, Polyoxyethylenglycerinmonostearat, Polyoxyethylen-20-cetylstearat, Polyoxyethylen-25-cetylstearat, Polyoxyethylen(25)oxypropylenmonostearat, Polyoxyethylen-20-sorbitanmonopalmitat, Polyoxyethylen-16-tert.oktylphenol, Polyoxyethylen-20-cetylether, Polyethylenglykol(1000)monocetylether, ethoxyliertes Rizinusöl, Polyoxyethylensorbitol-Wollwachs-Derivate, Polyoxyethylen(25)propylenglykolstearat und Polyoxyethylensorbitester

Bevorzugt sind Polyoxyethylen-25-cetylstearat, Polyoxyethylen-20-sorbitanmonopalmitat, Polyoxyethylen-16-tert.oktylphenol und Polyoxyethylen-20-cetylether.

#### Herstellung einer Dispersion

Eine Dispersion wird in an sich bekannter Weise durch wäßrige Emulsionspolymerisation im Batch- oder im Zulaufverfahren, halbkontinuierlich oder auch kontinuierlich gewonnen (s. dazu z.B. DE 195 03 099 A1).

Die radikalische Polymerisation der Monomeren in Gegenwart des Emulgators erfolgt mittels radikalbildender wasserlöslicher Polymerisationsinitiatoren, bei denen die Radikalbildung thermisch oder über Redoxprozesse erfolgen kann. Gegebenenfalls werden Molekulargewichts-Regler zur Einstellung der Molmassen zugesetzt. Emulsionspolymerisate werden üblicherweise in Konzentrationen zwischen 10 und 70 Gew.% hergestellt. Günstig ist ein Feststoffgehalt von 30 - 50 Gew.%. Die diskontinuierliche Herstellung erfolgt in der Regel in Rührkessel-Reaktoren.

Zur Herstellung werden bei einer einfachen Batchherstellung alle Monomeren gemäß der gewünschten Copolymerzusammensetzung zusammen mit dem Emulgator, Initiatoren, Reglern und sonstigen Hilfsmitteln zusammen mit

Wasser in einem Reaktionskessel vorgelegt und darin gelöst bzw. dispergiert. Durch Aktivierung des Starters (Erhöhung der Temperatur, Zugabe des Redoxmittels) wird die polymere Kettenreaktion initiiert und durchgeführt. Hierbei bilden sich die bekannten aus Polymerketten bestehenden Latexteilchen aus.

Der Dispersion können Antischaumemulsion und Stabilisatoren zugegeben werden.

#### Herstellung der erfindungsgemäßen Arzneiform

##### Sprühaufrag

Die für die Umsetzung der Erfindung notwendigen Auftragsverfahren entsprechen dem Stand der Technik und sind beispielsweise in folgenden Lehrbüchern beschrieben:

Bauer, Lehmann, Osterwald, Rothgang, "Überzogene Arzneiformen"  
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, Kap 7, S.165 - 196

Bauer, Lehmann, Osterwald, Rothgang, "Coated Pharmaceutical Dosage Forms" CRS Press 1988, Chapter 7

J. W. McGinity (Ed.), Aqueous Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms,  
Marcel Dekker Inc., 1997

K. Lehmann et al., „Practical Course in Film Coating of Pharmaceutical Dosage Forms with EUDRAGIT® ", RÖHM GmbH & Co. KG., 2001

M. Dombrow (Ed.) Microcapsules and Nanoparticles in Medicine and Pharmacy, CRS Press, 1992

## Weiterverarbeitung zu oralen Arzneiformen

Zur Anwendung kommen Verfahren nach dem üblichen Stand der Technik.  
Details sind den gängigen Lehrbüchern zu entnehmen, z. B.:

- Voigt, R. (1984): Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie; Verlag Chemie Weinheim - Beerfield Beach/Florida - Basel.
- Sucker, H., Fuchs, P., Speiser, P.: Pharmazeutische Technologie, Georg Thieme Verlag Stuttgart (1991), insbesondere Kapitel 15 und 16, S. 626 - 642.
- Gennaro, A., R. (Editor), Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton Pennsylvania (1985), Chapter 88, S. 1567 - 1573.
- List, P. H. (1982): Arzneiformenlehre, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.

Von bevorzugter Bedeutung sind dabei das Verpressen zu Tabletten und das Abfüllen in Kapseln.

Für die Applikation relevante Eigenschaften, geförderte Tests und Spezifikationen sind in Arzneibüchern aufgelistet.

### Bindung des Wirkstoffs

Die Bindung des Wirkstoffs erfolgt bevorzugt durch wäßriges Sprühen einer Wirkstoff-haltigen (Meth)acrylat-Copolymer-Dispersion auf die Kerne a), z. B. Saccharose Pellets, unter Bindung des Wirkstoffs nach dem Abdampfen bzw. der Verflüchtigung des Wassers. Die Produkttemperatur während des Sprühauftrages kann dabei z. B. 20 bis 40, bevorzugt 25 bis 35 °C betragen.

Eine Variante des Verfahrens ist das sogenannte Powder-Layering-Verfahren, bei dem die (Meth)acrylat-Copolymer-Dispersion gesprüht wird und dabei der Wirkstoff in Pulverform zugegeben wird.

In der Regel kann man bei der Verarbeitung der Wirkstoffhaltigen (Meth)acrylat-Copolymer-Dispersion auf Trennmittel, wie z. B. Talkum oder auf einen Weichmacher-Zusatz verzichten.

Die Verarbeitung des Wirkstoffs kann bevorzugt durch Einrühren in Wasser unter zunächst heftiger Durchmischung, z. B. durch 5 bis 15 minütiges Mischen z. B. mit einem Hochgeschwindigkeitsmischer (Homogenisator) erfolgen. Die so erhaltene Suspension oder Lösung kann dann der (Meth)acrylat-Copolymer-Dispersion zugegeben werden. Die Mischung sollte zweckmäßigerweise und bevorzugt auch während des Sprühvorgangs kontinuierlich gerührt werden. Außerdem kann ein wasserlöslicher Wirkstoff in gelöster Form in die Polymerdispersion gegeben werden und anschließend aufgesprüht werden.

Der Wirkstoff liegt im Copolymer des inneren Überzugs b) entweder in kristalliner Form vor (solid dispersion) oder in gelöster Form (solid solution) vor.

Das Wirkstoff/Polymerverhältnis der inneren Schicht kann 20 zu 1 bis 1 zu 20, bevorzugt 1 zu 1 bis 1 zu 3 betragen.

### **Pharmazeutische Wirkstoffe**

Die erfindungsgemäße Arzneiform eignet sich zur Verabreichung grundsätzlich beliebiger pharmazeutischer Wirkstoffe, die vorzugsweise im Dünndarm und/oder Colon freigesetzt werden sollen, und insbesondere solcher, die mit Vorteil in retardierter Form verabreicht werden können, wie Antidiabetika,

Analgetika, Antiphlogistika, Antirheumatika, Antihypotonika, Antihypertonika, Psychopharmaka, Tranquilizer, Antiemetika, Muskelrelaxantien, Glucocorticoide, Mittel zur Behandlung von Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn, Antiallergika, Antibiotika, Antiepileptika, Antikoagulantia, Antimykotika, Antitussiva, Arteriosklerosemittel, Diuretika, Enzyme, Enzyminhibitoren, Gichtmittel, Hormone und deren Hemmstoffe, Herzglykoside, Immuntherapeutika und Zytokine, Laxantien, Lipidsenker, Migränemittel, Mineralstoffpräparate, Otologika, Parkinsonmittel, Schilddrüsentherapeutika, Spasmolytika, Thrombozytenaggregationshemmer, Vitamine, Zytostatika und Metastasenhemmer, Phytopharmaka, Chemotherapeutika und Aminosäuren.

Beispiele geeigneter Wirkstoffe sind Acarbose, Betarezeptorenblocker, Nichtsteroidale Antirheumatika, Herzglykoside, Acetylsalicylsäure, Virustatika, Aclarubicin, Acyclovir, Cisplatin, Actinomycin, alpha- und beta-Sympatomimetika, (Dmeprazol, Allopurinol, Alprostadil, Prostaglandine, Amantadin, Ambroxol, Amlodipin, Methotrexat, S-Aminosalicylsäure, Amitriptylin, Amoxicillin, Anastrozol, Atenolol, Azathioprin, Balsalazid, Beclomethason, Betahistin, Bezafibrat, Bicalutamid, Diazepam und Diazepamderivate, Budesonid, Bufexamac, Buprenorphin, Methadon, Calciumsalze, Kaliumsalze, Magnesiumsalze, Candesartan, Carbamazepin, Captopril, Cefalosporine, Cetirizin, Chenodeoxycholsäure, Ursodeoxycholsäure, Theophyllin und Theophyllinderivate, Trypsine, Cimetidin, Clarithromycin, Clavulansäure, Clindamycin, Clobutinol, Clonidin, Cotrimoxazol, Codein, Coffein, Vitamin D und Derivate von Vitamin D, Colestyramin, Cromoglicinsäure, Cumarin und Cumarinderivate, Cystein, Cytarabin, Cyclophosphamid, Ciclosporin, Cyproteron, Cytarabin, Dapiprazol, Desogestrel, Desonid, Dihydralazin, Diltiazem, Mutterkornalkaloide, Dimenhydrinat, Dimethylsulfoxid, Dimeticon, Dipyridamol, Domperidon und Domperidanderivate, Dopamin, Doxazosin, Doxorubizin, Doxylamin, Dapiprazol, Benzodiazepine, Diclofenac, Glykosidantibiotika, Desipramin,

Econazol, ACE-Hemmer, Enalapril, Ephedrin, Epinephrin, Epoetin und Epoetinderivate, Morphinane, Calciumantagonisten, Irinotecan, Modafinil, Orlistat, Peptidantibiotika, Phenytoin, Riluzole, Risedronat, Sildenafil, Topiramat, Makrolidantibiotika, Estrogen und Estrogenderivate, Gestagen und Gestagenderivate, Testosteron und Testosteronderivate, Androgen und Androgenderivate, Ethenzamid, Etofenamat, Etofibrat, Fenofibrat, Etofyllin, Etoposid, Famciclovir, Famotidin, Felodipin, Fenofibrat, Fentanyl, Fenticonazol, Gyrase-Hemmer, Fluconazol, Fludarabin, Flunarizin, Fluorouracil, Fluoxetin, Flurbiprofen, Ibuprofen, Flutamid, Fluvastatin, Follitropin, Formoterol, Fosfomicin, Furosemid, Fusidinsäure, Gallopamil, Ganciclovir, Gemfibrozil, Gentamicin, Ginkgo, Johanniskraut, Glibenclamid, Harnstoffderivate als orale Antidiabetika, Glucagon, Glucosamin und Glucosaminderivate, Glutathion, Glycerol und Glycerolderivate, Hypothalamushormone, Goserelin, Gyrasehemmer, Guanethidin, Halofantrin, Haloperidol, Heparin und Heparinderivate, Hyaluronsäure, Hydralazin, Hydrochlorothiazid und Hydrochlorothiazidderivate, Salicylate, Hydroxyzin, Idarubicin, Ifosfamid, Imipramin, Indometacin, Indoramin, Insulin, Interferone, Jod und Jodderivate, Isoconazol, Isoprenalin, Glucitol und Glucitolclerivate, Itraconazol, Ketoconazol, Ketoprofen, Ketotifen, Lacidipin, Lansoprazol, Levodopa, Levomethadon, Schilddrüsenhormone, Liponsäure und Liponsäurederivate, Lisinopril, Lisurid, Lofepramin, Lomustin, Loperamid, Loratadin, Maprotilin, Mebendazol, Mebeverin, Meclozin, Mefenaminsäure, Mefloquin, Meloxicam, Mepindolol, Meprobamat, Meropenem, Mesalazin, Mesuximid, Metamizol, Metformin, Methotrexat, Methylphenidat, Methylprednisolon, Metixen, Metoclopramid, Metoprolol, Metronidazol, Mianserin, Miconazol, Minocyclin, Minoxidil, Misoprostol, Mitomycin, Mizolastin, Moexipril, Morphin und Morphinderivate, Nachtkerze, Nalbuphin, Naloxon, Tilidin, Naproxen, Narcotin, Natamycin, Neostigmin, Nicergolin, Nicethamid, Nifedipin, Nifluminsäure, Nimodipin, Nimorazol, Nimustin, Nisoldipin, Adrenalin und Adrenalinderivate, Norfloxacin, Novaminsulfon, Noscapin, Nystatin, Ofloxacin, Olanzapin, Olsalazin,

Omeprazol, Omoconazol, Ondansetron, Oxaceprol, Oxacillin, Oxiconazol, Oxymetazolin, Pantoprazol, Paracetamol, Paroxetin, Penciclovir, orale Penicilline, Pentazocin, Pentifyllin, Pentoxifyllin, Perphenazin, Pethidin, Pflanzenextrakte, Phenazon, Pheniramin, Barbitursäurederivate, Phenylbutazon, Phenytoin, Pimozid, Pindolol, Piperazin, Piracetam, Pirenzepin, Piribedil, Piroxicam, Pramipexol, Pravastatin, Prazosin, Procain, Promazin, Propiverin, Propranolol, Propyphenazon, Prostaglandine, Protionamid, Proxyphyllin, Quetiapin, Quinapril, Quinaprilat, Ramipril, Ranitidin, Reproterol, Reserpin, Ribavirin, Rifampicin, Risperidon, Ritonavir, Ropinirol, Roxatidin, Roxithromycin, Ruscogenin, Rutosid und Rutosidderivate, Sabadilla, Salbutamol, Salmeterol, Scopolamin, Selegilin, Sertaconazol, Sertindol, Sertralion, Silikate, Simvastatin, Sitosterin, Sotalol, Spagluminsäure, Sparfloxacin, Spectinomycin, Spiramycin, Spirapril, Spironolacton, Stavudin, Streptomycin, Sucralfat, Sufentanil, Sulbactam, Sulfonamide, Sulfasalazin, Sulpirid, Sultamicillin, Sultiam, Sumatriptan, Suxamethoniumchlorid, Tacrin, Tacrolimus, Taliolol, Tamoxifen, Taurolidin, Tazaroten, Temazepam, Teniposid, Tenoxicam, Terazosin, Terbinafin, Terbutalin, Terfenadin, Terlipressin, Tertatolol, Tetracycline, Tetryzolin, Theobromin, Theophyllin, Butizin, Thiamazol, Phenothiazine, Thiotepa, Tiagabin, Tiaprid, Propionsäurederivate, Ticlopidin, Timolol, Tinidazol, Tioconazol, Tioguanin, Tioxolon, Tiopramid, Tizanidin, Tolazolin, Tolbutamid, Tolcapon, Tolnaftat, Tolperison, Topotecan, Torasemid, Antiöstrogene, Tramadol, Tramazolin, Trandolapril, Tranylcypromin, Trepidil, Trazodon, Triamcinolon und Triamcinolonderivate, Triamteren, Trifluoperidol, Trifluridin, Trimethoprim, Trimipramin, Tripelennamin, Triprolidin, Trifosfamid, Tromantadin, Trometamol, Tropalpin, Troxerutin, Tulobuterol, Tyramin, Tyrothricin, Urapidil, Ursodeoxycholsäure, Chenodeoxycholsäure, Valaciclovir, Valproinsäure, Vancomycin, Vecuroniumchlorid, Viagra, Venlafaxin, Verapamil, Vidarabin, Vigabatrin, Viloxazin, Vinblastin, Vincamin, Vincristin, Vindesin, Vinorelbin, Vinpocetin, Viquidil, Warfarin, Xantinolnicotinat,



Xipamid, Zafirlukast, Zalcitabin, Zidovudin, Zolmitriptan, Zolpidem, Zoplicon, Zotepin und dergleichen.

Beispiele besonders bevorzugter Wirkstoffe sind Mittel zur Behandlung von Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn wie Salicylate z.B. 5-Aminosalicylsäure, 4-Aminosalicylsäure, Olsalazin, Balsalazin, Sulfasalazin, Corticosteroide, wie Budesonid, Prednisolon, Methylprednisolon, Prednison, Dexamethason, Hydrocortison, Triamcinolon, Antiasthmatica wie Theophyllin und Salbutamol, Analgetika, wie Tramadol, Morphin, Codein, , , Protonenpumpen-Inhibitoren, wie Omeprazol, Virusstatika, wie Amantadin, Memantadin, Ribavirin und Acyclovir, Lipidsenker, wie Simvastatin oder Pravastatin, H<sub>2</sub>-Blocker, wie Ranitidin oder Famotidin, Antibiotika, wie Makrolide: Erythromycin, Azithromycin Clarithromycin, Roxithromycin, Tetracycline, wie Doxycyclin, Minocyclin, Tetracyclin, wie Gyrasehemmer: Ciprofloxacin, Ofloxacin,  $\beta$ -Lactame: wie Penicilline, z. B. Phenoxypyphenylpenicillin, Cephalosporine, z. B. Cefaclor, Cefalexin, Cefadroxil, Cefixim und Inhibitoren z.B. Sulbactam, Sultamicillin, Clavulansäure, Aminoglycoside wie Gentamycin, Nitroimidazol-Derivate wie MetamizolACE-Hemmer, wie Enalapril oder Amlodipin, Immunmodulatoren wie Azathioprin, Methotrexat, Cyclosporin, Tacrolimus, Diclizimab und Infliximab, Calciumantagonisten, wie Nifedipin, Nimodipin und Nircardipin, Beta-Blocker wie Atenolol, Betaxolol, Metoprolol, Oxprenolol, Nebivolol und Propranolol, Peptide oder Hormone wie Pankreatin, ein Insulin, ein Human Growth Hormon (hGH), Corbaplatin, Intron A, Calcitonin, Cromalyn, ein Interferon, ein Calcitonin, Granulocyte Colony Stimulating factor (G-CSF), ein Interleukin, Parathyroidhormone, Glucagon, Pro-Somatostatin, ein Somatostatin, Detirelix, Cetrorelix, Vasopressin, 1-Deaminocysteine-8-D-arginine-Vasopressin, Leuprolidacetat oder ein Antigen, das aus Gräsern oder anderen Pflanzen, wie z. B. Roggen, Weizen, Gerste, Hafer, Bermuda Gras, Zinnkraut, Ahorn, Ulme, Eiche, Platane, Pappel, Zeder, Zinnkraut, Disteln gewonnen wurde, sein.

Die Wirkstoffe können gewünschtenfalls auch in Form ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze oder Derivate verwendet werden, und im Falle chiraler Wirkstoffe können sowohl optisch aktive Isomere als auch Racemate oder Diastereoisomerengemische eingesetzt werden. Gewünschtenfalls können die erfindungsgemässen Zusammensetzungen auch zwei oder mehrere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

#### Äußerer Überzug c)

Der äußere Überzug c) besteht in wesentlichen aus (Meth)acrylat-Copolymeren, welche aus 40 bis 95 Gew.-% radikalisch polymerisierten Einheiten von C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und 5 bis 60 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomeren mit einer anionischen Gruppe im Alkylrest bestehen. In der Regel addieren sich die genannten Anteile zu 100 Gew.-%. Es können jedoch zusätzlich, ohne daß dies zu einer Beeinträchtigung oder Veränderung der wesentlichen Eigenschaften führt, geringe Mengen im Bereich von 0 bis 10, z. B. 1 bis 5 Gew.-% weiterer vinylisch copolymerisierbarer Monomere, wie z. B. Methylmethacrylat, Butylmethacrylat, Butylacrylat oder Hydroxyethylmethacrylat enthalten sein.

C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkylestern der Acryl- oder Methacrylsäure sind insbesondere Methylmethacrylat, Ethylmethacrylat, Butylmethacrylat, Methylacrylat, Ethylacrylat und Butylacrylat.

Ein (Meth)acrylat-Monomer mit einer anionischen Gruppe im Alkylrest kann z. B. Acrylsäure, bevorzugt jedoch Methacrylsäure sein. Die Carboxylgruppen können bis zu 30 mol-%, bevorzugt bis zu 5 bis 15 mol-% teilneutralisiert sein.

Geeignet sind anionische (Meth)acrylat Copolymere aus 40 bis 60, Gew.-% Methacrylsäure und 60 bis 40 Gew.-% Methylmethacrylat oder 60 bis 40 Gew.-% Ethylacrylat (Typen EUDRAGIT® L oder EUDRAGIT® L 100-55).

Ebenso geeignet sind anionische (Meth)acrylat Copolymere aus 20 bis 40 Gew.-% Methacrylsäure und 80 bis 60 Gew.-% Methylmethacrylat (Typ EUDRAGIT® S).

Geeignet sind ebenfalls anionische (Meth)acrylat Copolymere aus 20 bis 34 Gew.-% Methacrylsäure und/oder Acrylsäure, 20 bis 69 Gew.-% Methylacrylat, 0 bis 40 Gew.-% Ethylacrylat und gegebenenfalls 0 bis 10 Gew.-% weiteren vinylisch copolymerisierbaren Monomeren, mit der Maßgabe, daß die Glasstemperatur des Copolymers nach ISO 11357-2, Punkt 3.3.3, höchstens 60 °C beträgt. (Typ EUDRAGIT® mit mittlerem Gehalt an Methacrylsäure).

Das Copolymer setzt sich insbesondere zusammen aus radikalisch polymerisierten Einheiten von

20 bis 34, bevorzugt 25 bis 33, besonders bevorzugt 28 bis 32 Gew.-% Methacrylsäure oder Acrylsäure, bevorzugt ist Methacrylsäure,

20 bis 69, bevorzugt 35 bis 65, besonders bevorzugt 35 bis 55 Gew.-% Methylacrylat und gegebenenfalls

0 bis 40, bevorzugt 5 bis 35, besonders bevorzugt 15 bis 35 Gew.-% Ethylacrylat zusammen, mit der Maßgabe, daß die Glasstemperatur des Copolymers (ohne Weichmacherzusatz) nach ISO 11357-2, Punkt 3.3.3, höchstens 60, bevorzugt 40 bis 60, besonders bevorzugt 45 bis 55 °C beträgt.

Besonders geeignet sind weiterhin auch z. B. (Meth)acrylat Copolymere, bestehend aus 10 bis 30 Gew.-%, Methylmethacrylat, 50 bis 70 Gew.-% Methylacrylat und 5 bis 15 Gew.-% Methacrylsäure (Typ EUDRAGIT® FS).

Die erfindungsgemäße Arzneiform mit den genannten äußeren Überzügen, insbesondere dem Typ, bestehend aus 10 bis 30 Gew.-%, Methylmethacrylat, 50 bis 70 Gew.-% Methylacrylat und 5 bis 15 Gew.-% Methacrylsäure (Typ EUDRAGIT® FS) eignet sich besonders für Arzneiformen, die den Wirkstoff im distalen Ileum oder Colon freisetzen.

Die erfindungsgemäße Arzneiform mit den genannten äußeren Überzügen, insbesondere dem Typ, bestehend aus 10 bis 30 Gew.-%, Methylmethacrylat, 50 bis 70 Gew.-% Methylacrylat und 5 bis 15 Gew.-% Methacrylsäure (Typ EUDRAGIT® FS) eignet sich besonders für Arzneiformen, die folgende Wirkstoffklassen und Wirkstoffe enthalten und zur Therapie des Morbus Crohn oder der Colitis Ulcerosa eingesetzt werden können. Zu nennen sind die Wirkstoffklassen der Aminosalicylate, der Sulfonamide oder der Glucocorticoide. Besonders bevorzugte Wirkstoffe sind 5-Aminosalicylsäure, Olsalazin, Sulfalazin, Prednison, Prednisolon oder Budesonid.

Die Arzneiform eignet sich insbesondere für immunmodulatorische Wirkstoffe aus den Stoffklassen Proteine, Peptide, Oligonukleotide mit einem vermuteten Wirkort an der Darmmucosa und speziell an den „Payer's Plaques“ in der Colonmucosa.

Die erfindungsgemäße Arzneiform mit den genannten äußeren Überzügen, insbesondere der Typ, bestehend aus 10 bis 30 Gew.-%, Methylmethacrylat, 50 bis 70 Gew.-% Methylacrylat und 5 bis 15 Gew.-% Methacrylsäure (Typ EUDRAGIT® FS) eignen sich besonders für Arzneiformen, die folgende

Wirkstoffklassen und Wirkstoffe enthalten. Zu nennen sind die Wirkstoffklassen Enzyme, ein Peptidhormone, immunmodulatorische Proteine, Antigene, Antikörper oder Oligonukleotide.

Besonders bevorzugte Wirkstoffe sind Pankreatin, Insulin, Human Growth Hormon (hGH), Corbaplatin, Intron A, Calcitonin, Cromalyn, Interferone, Calcitonin, Granulocyte Colony Stimulating factor (G-CSF), Interleukin, Parathyroidhormone, Glucagon, Pro-Somatostatin, Somatostatin, Detirelix, Cetrorelix, Vasopressin, 1-Deaminocysteine-8-D-arginine-Vasopressin, Leuprolidacetat oder ein Antigen, das aus Gräsern oder anderen Pflanzen, wie z. B. Roggen, Weizen, Gerste, Hafer, Bermuda Gras, Zinnkraut, Ahorn, Ulme, Eiche, Platane, Pappel, Zeder, Zinnkraut, Disteln gewonnen wurde.

Das (Meth)acrylat-Copolymer des äußeren Überzugs c) besteht bevorzugt in wesentlichen bis ausschließlich aus den Monomeren Methacrylsäure, Acrylsäure, Methylmethacrylat, Methylacrylat und/oder Ethylacrylat in den oben angegebenen Mengenanteilen. In der Regel addieren sich die genannten Anteile zu 100 Gew.-%. Es können jedoch zusätzlich, ohne daß dies zu einer Beeinträchtigung oder Veränderung der wesentlichen Eigenschaften führt, geringe Mengen im Bereich von 0 bis 10, z. B. 1 bis 5 Gew.-% weiterer vinylisch copolymerisierbarer Monomere, wie z. B. Butylmethacrylat, Butylacrylat oder Hydroxyethylmethacrylat enthalten sein.

Die genannten Copolymere können in an sich bekannter Weise durch radikalische Substanz-, Lösungs-, Perl- oder Emulsionspolymerisation erhalten werden. Sie müssen vor der Verarbeitung durch geeignete Mahl-, Trocken- oder Sprühprozesse in den erfindungsgemäßen Teilchengrößenbereich gebracht werden.

Dies kann durch einfaches Brechen extudierter und abgekühlter Granulatstränge oder Heißabschlag erfolgen.

Das (Meth)acrylat-Copolymer für den äußeren Überzug c) kann als organische Lösung oder als Dispersion vorliegen und verarbeitet werden.

Bevorzugt setzt man das (Meth)acrylat-Copolymer für den inneren Überzug b) in Form einer Dispersion, mit einem Feststoffgehalt von 10 - 70 Gew.-% ein.

Das (Meth)acrylat-Copolymere c) liegt bevorzugt in Form einer Dispersion z. B. mit einem Wassergehalt von 60 bis 80 Gew.-% vor. Die Carboxylgruppen können bis zu 30-mol%, bevorzugt zu 5 bis 15-mol% durch eine Base, z. B. NaOH, teilneutralisiert sein.

Die Erzeugung der inneren Schicht b) erfolgt bevorzugt durch wäßriges Sprühen einer Wirkstoff-haltigen (Meth)acrylat-Copolymer-Dispersion auf Kerne, z. B. Saccharose Pellets, unter Bindung des Wirkstoffs nach dem Abdampfen bzw. der Verflüchtigung des Wassers. Die Produkttemperatur während des Sprühauftrages kann dabei z. B. 20 bis 40, bevorzugt 25 bis 35 °C betragen. In der Regel ist es nicht notwendig der Wirkstoff-haltigen (Meth)acrylat-Copolymer-Dispersion ein Trennmittel, z. B. Talkum, und einen Weichmacher, z. B. Triethylcitrat, zuzusetzen. Die Verarbeitung des Wirkstoffs kann bevorzugt durch Einrühren in Wasser unter zunächst heftiger Durchmischung, z. B. durch 5 bis 15 minütiges Mischen z. B. mit einem Hochgeschwindigkeitsmixer (Homogenisator) erfolgen. Die so erhaltene Suspension kann dann der (Meth)acrylat-Copolymer-Dispersion zugegeben werden. Die Mischung sollte zweckmäßigerweise und bevorzugt auch während des Sprühvorgangs kontinuierlich gerührt werden.

Die Schichtdicke des inneren Überzugs kann bevorzugt 10 – 300 µm betragen.

### Verschiedene Hilfsstoffe

#### Trennmittel

Trennmittel haben folgende Eigenschaften: sie verfügen über große spezifische Oberflächen, sind chemisch inert, sind gut rieselfähig und feinteilig. Aufgrund dieser Eigenschaften lassen sie sich vorteilhaft in Schmelzen homogen verteilen und erniedrigen die Klebrigkeit von Polymeren, die als funktionelle Gruppen stark polare Comonomere enthalten.

Beispiele für Trockenstellmittel sind:

Aluminiumoxid, Magnesiumoxid, Kaolin, Talkum, Kieselsäure (Aerosile), Bariumsulfat, Ruß und Cellulose.

Weitere Beispiele für Trennmittel sind:

Ester von Fettsäuren oder Fettsäureamide, aliphatische, langkettige Carbonsäuren, Fettalkohole sowie deren Ester, Montan- oder Paraffinwachs und Metallseifen, insbesondere zu nennen sind Glycerolmonostearat (GMS), Stearylalkohol, Glycerolbehensäureester, Cetylalkohol, Palmitinsäure, Kanaubawachs, Bienenwachs etc..

In der Regel enthält die innere Schicht b) nicht mehr als 1 Gew.-%, bevorzugt kein Trennmittel. Falls ein Trennmittel verwendet wird, ist Glycerolmonostearat bevorzugt.

Weichmacher: Als Weichmacher geeignete Stoffe haben in der Regel ein Molekulargewicht zwischen 100 und 20 000 und enthalten eine oder mehrere hydrophile Gruppen im Molekül, z. B. Hydroxyl-, Ester- oder Aminogruppen. Geeignet sind Citrate, Phthalate, Sebacate, Rizinusöl. Beispiele geeigneter

Weichmacher sind Citronensäurealkylester, Propylenglykol, Glycerinester, Phthalsäurealkylester, Sebacinsäurealkylester, Sucroseester, Sorbitanester, Diethylsebacat, Dibutylsebacat und Polyethylenglykole 4000 bis 20.000. Bevorzugte Weichmacher sind Tributylcitrat, Triethylcitrat (TEC), Acetyltriethylcitrat, Dibutylsebacat und Diethylsebacat. Die Einsatzmengen in der äußeren Schicht c) können zwischen 0 und 35, bevorzugt 2 bis 10 Gew.-%, bezogen auf das (Meth)acrylat-Copolymere liegen. Die innere Schicht b) enthält in der Regel höchstens 20 Gew.-%, bevorzugt nicht mehr 12 Gew.-% und besonders bevorzugt keinen Weichmacher.

Weitere pharmazeutisch übliche Hilfsstoffe: Hier sind z. B., Stabilisatoren, Farbstoffe, Antioxidantien, Netzmittel, Pigmente, Glanzmittel etc. zu nennen. Sie dienen vor allem als Verarbeitungshilfsmittel und sollen ein sicheres und reproduzierbares Herstellungsverfahren sowie gute Langzeitlagerstabilität gewährleisten werden kann. Weitere pharmazeutisch übliche Hilfsstoffe können in Mengen von 0,001 Gew.-% bis 30 Gew.-%, bevorzugt 0,1 bis 10 Gew.-% bezogen auf das Copolymere vorliegen.

#### Freigabepprofile in hypotonem und isotonem Medium

Die erfindungsgemäße mehrschichtige Arzneiform hat insbesondere die Eigenschaft, daß die prozentualen Wirkstofffreigabe-Werte in einem hypotonen und einem isotonen Freigabemedium, basierend auf Phosphatpuffer pH 6,8, im Zeitraum von 1 bis 5 Stunden zu keinem Zeitpunkt um mehr als 10 %, bevorzugt um nicht mehr als 5 % voneinander abweichen. Als hypotones Medium kann Phosphatpuffer pH 6,8 mit einer osmotischen Konzentration von 80 Osmol verwendet werden. Als isotones Medium kann Phosphatpuffer pH 6,8 verwendet werden, bei dem durch Zusatz von NaCl eine osmotische Konzentration von 300 Osmol eingestellt ist.



Die mehrschichtige Arzneiform kann weiterhin, dadurch charakterisiert werden, daß sie im Freisetzungstest nach USP zwei Stunden bei pH 1,2 und anschließend Umpuffern auf pH 7,0 den enthaltenen Wirkstoff im Zeitraum bis 2,0 Stunden nach Testbeginn zu weniger als 5 % und zum Zeitpunkt acht Stunden nach Testbeginn zu 30 bis 100 % freisetzt.

## BEISPIELE

### **Beispiel 1 - 3: Versuchsbeschreibung zu Sprüheinbettung von Budesonid in EUDRAGIT® NE 30 D (Copolymer aus 65 Gew.-% Ethylacrylat und 35 Gew.-% Methylmethacrylat )**

Untersucht wurde, ob durch eine Sprüheinbettung eine Freigabeverzögerung erzielt werden kann, die den therapeutischen Anforderungen genügt. Die Formulierungen wurden dazu bezüglich des Wirkstoff-Polymerverhältnisses und der Polymerauftragsmengen variiert. Es wurden im Einzelnen folgende Verhältnisse Polymer zu Budesonid hergestellt: 2,5:1 und 1,6:1.

Alle Formulierungen wurden mit 3% (m/m) Polymerauftrag versehen. Bei Beispiel 1 (EUDRAGIT® NE 30 D : Budesonid 2,5:1) und Beispiel 2 (EUDRAGIT® NE 30 D : Budesonid 1,6:1) wurde eine Probe jeweils bei 1% und 2% Polymerauftrag genommen. Alle Chargen wurden nach der Herstellung mit 0,5% Aerosil 200 vermischt, um ein Verkleben der Pellets, während der Lagerung zu verhindern. Vermutlich besitzt der Wirkstoff Budesonid die Wirkung eines Trennmittels. Die Trennwirkung von Budesonid wurde überprüft, in dem in Beispiel 3 (EUDRAGIT® NE 30 D : Budesonid 1,6:1) komplett auf die Verwendung von Talkum als Trennmittel verzichtet wurde.

Verfahrensbedingungen / Rezepturen:

Budesonidfixierung durch Sprüheinbettung mit EUDRAGIT® NE 30D  
(Untersuchung der Einflüsse des Verhältnisses Polymer:Budesonid in der Polymerwirkstoffeinbettung). Einwaagen in Gramm.

| Beispiel                                  | 1       | 2       | 3       |
|---|---------|---------|---------|
| Eudragit® NE 30D                          | 40      | 40      | 13,3    |
| Budesonid                                 | 4,8     | 7,5     | 2,4     |
| Talkum                                    | 6       | 6       | —       |
| Wasser                                    | 166,2   | 159     | 55,4    |
| Summe                                     | 217     | 212,5   | 71,1    |
| Polymer:Budesonid Verhältnis              | 2,5:1   | 1,6:1   | 1,6:1   |
| Probennahme entsprechend % Polymerauftrag | 1, 2    | 1, 2    | —       |
| Lackrockensubstanz (LTS) [g]              | 12      | 12      | 4       |
| Weichmacher bezogen auf LTS               | —       | —       | —       |
| Trennmittel bezogen auf LTS               | 50%     | 50%     | —       |
| Feststoffgehalt Dispersion (m/m)          | 10,5%   | 12,0%   | 9,0%    |
| LTS bezogen auf die Kernmasse             | 3%      | 3%      | 1%      |
| Überzugsgerät                             | Strea 1 | Strea 1 | Strea 1 |
| Düsendurchmesser [mm]                     | 0,8     | 0,8     | 0,8     |
| Sprühdruck [bar]                          | 0,5     | 0,5     | 0,5     |
| Ansatzgröße [g]                           | 400     | 400     | 400     |
| Auftragsmenge [g]                         | 217     | 212,5   | 71,1    |
| Vorwärmzeit [min]                         | 5       | 5       | 5       |
| Sprühzeit [min]                           | 99      | 122     | 50      |
| Zulufttemperatur [°C]                     | 27      | 27      | 27      |
| Ablufttemperatur [°C]                     | 23      | 23      | 23      |
| Sprührate [g/min]                         | 2,19    | 1,74    | 1,42    |
| Nachtrockenzeit [min]                     | 5       | 5       | 5       |

#### Beispiel 4 (Überzug zu Steuerung der Freigabe im Kolon)

Verfahrensbedingungen/Rezepturen: Überzugsversuche mit EUDRAGIT® FS 30D (Copolymer aus 65 Gew.-% Methylacrylat, 25 Gew.-% Methylmethacrylat und 10 Gew.-% Methacrylsäure) auf retardierende Budesonidpellets mit NE Wirkstoffeinbettung. (Einwaagen in Gramm).

| Beispiel                             | 4         |
|--------------------------------------|-----------|
| Ausgangscharge                       | Versuch 1 |
| EUDRAGIT® FS 30D                     | 233,3     |
| GMS                                  | 3,5       |
| TEC                                  | 3,5       |
| Tween 80                             | 1,4       |
| Wasser                               | 191,0     |
| Summe                                | 435,56    |
| Probe bei % LTS                      | 10; 15    |
| Lackrockensubstanz (LTS) [g]         | 70        |
| Weichmacher bezogen auf LTS [%]      | 5,0       |
| Trennmittel bezogen auf LTS          | 5,0%      |
| Feststoffgehalt Dispersion (m/m) [%] | 18,0      |
| LTS bezogen auf die Kernmasse        | 20%       |
| Überzugsgerät                        | Strea 1   |
| Düsendurchmesser [mm]                | 0,8       |
| Sprühdruk [bar]                      | 0,5       |
| Ansatzgröße [g]                      | 350       |
| Auftragsmenge [g]                    | 435,6     |
| Vorwärmzeit [min]                    | 5         |
| Sprühzeit [min]                      | 150       |
| Zulufttemperatur [°C]                | 41        |
| Ablufttemperatur [°C]                | 30        |
| Sprührate [g/min]                    | 3,0       |
| Nachtrockenzeit [min]                | 5         |

# Beispiel 5: (Überzug zur Steuerung der Freigabe im Intestinum)

## Verfahrensbedingungen/Rezeptur:

Magensaftresistenter Überzug mit Eudragit® L 30 D-55 (Copolymer aus 50 Gew.-% Ethylacrylat und 50 Gew.-% Methacrylsäure) auf retardierte Budesonidpellets. Einwaagen erfolgten in Gramm.

| Beispiel                         | 5         |
|----------------------------------|-----------|
| Ausgangscharge                   | Versuch 3 |
| EUDRAGIT® L 30D-55               | 233       |
| Talkum                           | 35        |
| TEC                              | 7         |
| Wasser                           | 285       |
| Summe                            | 560       |
| Probe bei % LTS                  | 10%, 15%  |
| Lackrockensubstanz (LTS) [g]     | 70        |
| Weichmacher bezogen auf LTS      | 10%       |
| Trennmittel bezogen auf LTS      | 50%       |
| Feststoffgehalt Dispersion (m/m) | 20,0%     |
| LTS bezogen auf die Kernmasse    | 20%       |
| Überzugsgerät                    | Strea 1   |
| Düsendurchmesser [mm]            | 0,8       |
| Sprühdruck [bar]                 | 0,5       |
| Ansatzgröße [g]                  | 350       |
| Auftragsmenge [g]                | 560       |
| Vorwärmzeit [min]                | 5         |
| Sprühzeit [min]                  | 248       |
| Zulufttemperatur [°C]            | 44        |
| Ablufttemperatur [°C]            | 31        |
| Sprührate [g/min]                | 2,56      |
| Nachtrockenzeit [min]            | 5         |

## Ergebnis der Untersuchung

In Abb. 1 sind die vergleichenden Freigabepprofile des Beispiels 1 (EUDRAGIT® NE 30 D : Budesonid 2,5:1) und Beispiels 2 (EUDRAGIT® NE 30 D : Budesonid 1,6:1) in Phosphatpuffer pH 6,8 dargestellt. Die Freigaberate nimmt mit steigender Polymerauftragsmenge, gleichbedeutend mit zunehmender Filmdicke, ab. Die Freigabe für die 1%igen Polymeraufträge verläuft innerhalb von 3-4 Stunden quantitativ. Bei größeren LTS Auftrag kann eine Erniedrigung der Freigaberate beobachtet werden.

Nach einer beschleunigten Freigaberate zu Beginn der Freisetzung gehen die Profile in eine lineare Freigabekinetik mit niedrigerer Freigabegeschwindigkeit über. Die Beispiele 1 und 2 mit 2% respektive 3% (m/m) Polymerauftrag setzten nach 16 Stunden zwischen 87,2% und 92,5% der Dosis frei.

Bei einer sehr niedrigen Auftragsmenge (1% m/m Lackrockensubstanz (LTS)) ist noch kein homogen geschlossener Film zu erwarten. Der Wirkstoff liegt vielmehr polymerfixiert, in einem sehr „lockeren“ Netzwerk auf der Oberfläche der non pareils vor. Der an der Oberfläche der Matrix präsentierte Wirkstoff, steht mit dem Auflösungsmedium in direktem Kontakt. Suspendiertes Budesonid in der Matrix, muss dagegen nach der Auflösung erst durch die Polymerstruktur diffundieren, um, dem Konzentrationsgradienten folgend, in das umgebende Freigabemedium zu gelangen. Da das Verhältnis der Oberfläche zur Polymermatrix bei einem niedrigeren Polymerauftrag höher ist, kann damit die erhöhte initiale Freigabe erklärt werden. Ein größerer Anteil der Wirkstoffdosis befindet sich an der Oberfläche der Matrix und wird im Verhältnis schnell freigesetzt. Die verlangsamte Freigabe bei 3% gegenüber 2% könnte damit erklärt werden, dass die Masse der Polymermatrix, und in folge dessen, auch die Dicke der Matrix, signifikant bei einer Erhöhung des Polymerauftrags zunimmt, während die Oberfläche kaum beeinflusst wird. Der mittlere Diffusionsweg verlängert sich und die Freigabe wird folglich verlangsamt.

**Abb.1** Freigabepprofile zweier Chargen unterschiedlichem Polymer:Wirkstoff-Verhältnis (2,5:1, Versuch 1) und (1,6:1, Versuch 2) mit unterschiedlichen Polymerauftragsmengen in Phosphatpuffer pH 6,8. Der Quotient des jeweiligen Polymer:Wirkstoff-Verhältnisses ist in der Legende in runden Klammern gesetzt.

### **Robustheit des Freigabeverhaltens**

3%ige Polymerüberzüge des Beispiels 1 (Eudragit NE 30 D : Budesonid 2,5:1) wurden auf ihre Robustheit hinsichtlich der osmotischen Konzentration des Freigabemediums untersucht. Als Dissolution-Medium wurde Phosphatpuffer pH 6,8, mit einer osmotischen Konzentration von 80 mOsmol und 300 mOsmol verwendet. Eine annähernd isotone Konzentration von 300 mOsmol wurde durch Zusatz von NaCl zum Puffer eingestellt. Dieser Osmolaritätsbereich deckt die präprandialen Zustände im proximalen GI-Trakt mit und ohne gleichzeitige Einnahme der Pellets mit bis zu 250 ml Wasser ab. Es ist zu beobachten, dass die Osmolarität keinen Einfluss auf die Freigabe aus den Pellets hat. Die Freigabe verläuft sehr robust (Abb. 2).

**Abb. 2:** Freigabepprofile von Beispiel 1 mit 3% (m/m) Polymerauftrag in Phosphatpuffer und einer isotonen und hypotonen Osmolarität.

### **Beispiel 4: Modifikation des Beginns der Freigabe durch ein Filmcoating mit Eudragit® FS 30 D**

Die Überzugscharge entspricht Beispiel 1 (Sprüheinbettung von Budesonid in Eudragit NE 30 D, Polymer:Wirkstoff Verhältnis 2,5:1, 3% m/m LTS) wurde mit Eudragit FS 30 D zur Modifikation des Beginns der Freigabe überzogen. Die resultierende Charge (2-24) wurde genauer, hinsichtlich ihres *in vitro* Freigabeverhaltens, untersucht. Ziel war die verlangsamte Freigabe von Budesonid, wobei die Freisetzung erst im terminalen Dünndarm einsetzen soll.

Die durchgeführten Freigabeuntersuchungen in Arzneibuchpuffern mit pH 1,2; 6,8; 7,2 und 7,5 zeigen für Versuch 4 mit 20% (m/m) LTS von Eudragit® FS 30 D eine Unterbindung der Freigabe bei pH 1,2 und 6,8. Bei pH-Werten also, die den Magen und den proximalen Dünndarm simulieren sollen. Die Freisetzung setzt, mit einer kurzen  $t_{lag}$  Phase zwischen 15 bis 30 Minuten, in Puffer pH 7,2 ein. Die Freigabe folgt danach einem retardierten nahezu linearen Kurvenverlauf. Das äußere Polymer löst sich in bei diesem pH noch nicht auf, jedoch ist die Quellung stark ausgeprägt. Die Freigabe wird in diesem Fall von der Diffusion durch das gequollene Polymer kontrolliert. Bei pH 7,5 beginnt die Freigabe sofort, ohne, dass eine lag time beobachtet werden kann. Das äußere Polymer Eudragit® FS 30 D löst sich rasch auf und die Freigabe wird allein durch die Wirkstoffeinbettung in Eudragit® NE 30 D gesteuert (Abb. 3)

**Abbildung 3.** Freigabeprofile von Versuch 4 (20% (m/m) Eudragit® FS 30 D Überzug auf Budesonidsprüheinbettung in Eudragit® NE 30 D (Polymer:Wirkstoffverhältnis 2,5:1)) in Arzneibuchpuffern mit unterschiedlichen pH-Werten.

#### **Beispiel 5: Magensaftresistenter Überzug mit Eudragit® L 30 D-55**

Versuch 5 wurde als Prototyp für die Therapie des Morbus Crohn ausgewählt und durch *in vitro* Freigabeuntersuchungen genauer charakterisiert. Die Charge setzt sich aus einer Sprüheinbettung des Budesonid in Eudragit® NE 30 D mit 1% (m/m) LTS Auftrag und einem magensaftresistenten Überzugspolymer, nämlich Eudragit® L 30 D-55 mit 10%, respektive 20% LTS-Auftrag zusammen. Da der magensaftresistente Polymerüberzug in direktem Kontakt zur Einbettungsmatrix steht, war es von Interesse, einen möglichen Einfluss des Überzugs auf die Freisetzung aus der Einbettung zu untersuchen. Die Prüfung auf Magensaftresistenz wurde nach der Monographie des USP 24 „Delayed-release (Enteric-coated) Articles - General Drug Release Standard“, Methode A durchgeführt. Es konnte weder bei 10% noch 20% (m/m) Polymerauftrag eine Freigabe über 2 Stunden in simuliertem Magensaft gemessen werden. Nach



Pufferung auf pH 6,8 setzt die Freisetzung ohne Verzögerung ein. Es ist zu beobachten, dass das Freigabeprofil durch den höheren, 20%igen Polymerauftrag kaum gegenüber dem 10%igen LTS-Auftrag beeinflusst wird.

**Abbildung 4.** Freigabeprofil von Beispiel 5 mit 10% und 20% (m/m) Polymerauftrag EUDRAGIT® L 30 D-55. Freigabe für 2 Stunden in 0,1 N HCl und danach Umpufferung auf pH 6,8.

**Abbildung 5:** Freigabeprofile von Versuch 5 in Dissolution-Medien (Phosphatpuffer, Ph 6,8) mit unterschiedlicher Osmolarität. Einbettung in Eudragit® NE 30 D (Versuch 3) und Coating mit Eudragit® L 30 D (Copolymer aus 50 Gew.-% Methylmethacrylat und 50 Gew.-% Methacrylsäure)

Die Freigabeuntersuchung, deren Ergebnisse graphisch in Abb. 5 dargestellt sind, zeigt, dass sich die Freigabe aus den Pellets sehr robust gegenüber Veränderungen des Freigabemediums verhält. Ein osmotischer Einfluss auf das Freisetzungprofil im Bereich von 80 bis 300 mOsmol kann in den Versuchen praktisch nicht beobachtet werden.

Anlage zum Schreiben an das EPA Niederlande betreffend der Patentanmeldung  
Nr. PCT/EP03/09800 im Namen der Röhm GmbH & Co. KG (Unsere Zeichen: 2132/Dr.Got)

**Beispiel 6** (nicht erfindungsgemäß, Vergleich zu Beispiel 1)

Formulierung Vergleich zu Beispiel 1.) mit Eudragit RL 30D als retardierender Überzug und EUDRAGIT® L 30 D-55 als magensaftresistenter Filmüberzug (MR). Einwaagen in Gramm.

| Beispiel 6                       | Retard  | MR      |
|----------------------------------|---------|---------|
| Eudragit RL 30D                  | 200     | ---     |
| Eudragit L 30D-55                | ---     | 167     |
| Talkum                           | 30      | 25      |
| TEC                              | 12      | 5       |
| Wasser                           | 268     | 203     |
| Gesamt                           | 510     | 400     |
| Lackrockensubstanz (LTS) [g]     | 60      | 50      |
| Weichmacher bezogen auf LTS      | 20%     | 10%     |
| Trennmittel bezogen auf LTS      | 50%     | 50%     |
| Feststoffgehalt Dispersion (m/m) | 20,4%   | 20%     |
| LTS bezogen auf die Kernmasse    | 12%     | 20%     |
| Überzugsgerät                    | Strea 1 | Strea 1 |
| Düsendurchm. [mm]                | 0,8     | 0,8     |
| Sprühdruck [bar]                 | 0,5     | 0,5     |
| Ansatzgröße [g]                  | 500     | 250     |
| Auftragsmenge [g]                | 510     | 400     |
| Vorwärmzeit [min]                | 5       | 5       |
| Sprühzeit [min]                  | 213     | 167     |
| Zulufttemperatur [°C]            | 34      | 40      |
| Ablufttemperatur [°C]            | 25      | 30      |
| Sprührate [g/min]                | 2,4     | 2,4     |
| Nachtrockenzeit [min]            | 5       | 10      |

Anlage zum Schreiben des EPA Niederlande betreffend der Patentanmeldung  
Nr. PCT/EP03/09800 im Namen der Röhm GmbH & Co. KG (Unsere Zeichen: 2132/Dr.Got)

**Abbildung 6:** Freigabepprofile von Beispiel 6 Aminosalicylsäurepellets mit einen Retardüberzug EUDRAGIT RL 30 D und einem magensaftresistenten Überzug von EUDRAGIT L 30 D-55 in Phosphatpuffer mit unterschiedlicher Osmolarität.

Alle Freigabetests wurden nach USP Methode 2 (Paddle) mit einer Drehzahl von 100 Upm durchgeführt.

20/10/2003

## PATENTANSPRÜCHE

## 1. Mehrschichtige Arzneiform, aufgebaut aus

- a) einem neutralen Kern,
- b) einem inneren Überzug aus einem Methacrylat-Copolymeren
- c) einem äußeren Überzug aus einem Copolymeren, das sich aus 40 bis 95 Gew.-% radikalisch polymerisierten C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und 5 bis 60 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomeren mit einer anionischen Gruppe im Alkylrest zusammensetzt

dadurch gekennzeichnet, daß

der innere Überzug im wesentlichen aus einem Methacrylat-Copolymeren besteht, das mindestens zu 90 Gew.-% aus (Meth)acrylat-Monomeren mit neutralen Resten aufgebaut ist, eine Mindestfilmbildetemperatur nach DIN 53 787 von höchstens 30 °C aufweist und den pharmazeutischen Wirkstoff in gebundener Form enthält.

- 2. Mehrschichtige Arzneiform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Methacrylat-Copolymer des inneren Überzugs aus 25 - 35 Gew.-% Methylmethacrylat, 75 bis 65 Gew.-% Ethylacrylat und gegebenenfalls bis zu 10 Gew.-% anderen vinylisch polymerisierbare Monomeren, insbesondere (Meth)acrylatmonomeren mit polaren oder ionischen Resten polymerisiert ist, wobei sich die Mengenanteile zu 100 Gew.-% addieren.

3. Mehrschichtige Arzneiform nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Wirkstoff/Polymerverhältnis der inneren Schicht 20 zu 1 bis 1 zu 20 beträgt.
4. Mehrschichtige Arzneiform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der äußere Überzug im wesentlichen aus einem (Meth)acrylat Copolymeren aus 40 bis 60, Gew.-% Methacrylsäure und 60 bis 40 Gew.-% Methylmethacrylat oder 60 bis 40 Gew.-% Ethylacrylat besteht.
5. Mehrschichtige Arzneiform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der äußere Überzug im wesentlichen aus einem (Meth)acrylat Copolymeren aus 20 bis 40 Gew.-% Methacrylsäure und 80 bis 60 Gew.-% Methylmethacrylat besteht.
6. Mehrschichtige Arzneiform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der äußere Überzug im wesentlichen aus einem (Meth)acrylat Copolymeren aus 20 bis 34 Gew.-% Methacrylsäure und/oder Acrylsäure, 20 bis 69 Gew.-% Methylacrylat, 0 bis 40 Gew.-% Ethylacrylat und gegebenenfalls 0 bis 10 Gew.-% weiteren vinylisch copolymerisierbaren Monomeren, mit der Maßgabe, daß die Glasstemperatur des Copolymers nach ISO 11357-2, Punkt 3.3.3, höchstens 60 °C beträgt.besteht.
7. Mehrschichtige Arzneiform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 dadurch gekennzeichnet, daß der äußere Überzug im wesentlichen aus einem (Meth)acrylat Copolymeren, bestehend aus 10 bis 30 Gew.-%, Methylmethacrylat, 50 bis 70 Gew.-% Methylacrylat und 5 bis 15 Gew.-% Methacrylsäure besteht.

8. Mehrschichtige Arzneiform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß sie einen Wirkstoff aus den Wirkstoffklassen der Aminosalicylate, der Sulfonamide oder der Glucocorticoide enthält.
9. Mehrschichtige Arzneiform nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß sie den Wirkstoff 5-Aminosalicylsäure, Olsalazin, Sulfalazin, Prednison, Prednisolon oder Budesonid enthält.
10. Mehrschichtige Arzneiform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß sie einen Wirkstoff aus den Wirkstoffklassen der Enzyme, Peptidhormone, immunmodulatorische Proteine, Antigene, Antikörper oder der Oligonukleotide enthält.
11. Mehrschichtige Arzneiform nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß sie den Wirkstoff Pankreatin, Insulin, Human Growth Hormon (hGH), Corbaplatin, Intron A, Calcitonin, Cromalyn, Interferone, Calcitonin, Granulocyte Colony Stimulating factor (G-CSF), Interleukin, Parathyroidhormone, Glucagon, Pro-Somatostatin, Somatostatin, Detirelix, Cetrorelix, Vasopressin, 1-Deaminocysteine-8-D-arginine-Vasopressin, Leuprolidacetat oder ein Antigen, das aus Gräsern oder anderen Pflanzen, wie z. B. Roggen, Weizen, Gerste, Hafer, Bermuda Gras, Zinnkraut, Ahorn, Ulme, Eiche, Platane, Pappel, Zeder, Zinnkraut, Disteln gewonnen wurde, enthält.

12. Mehrschichtige Arzneiform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die prozentualen Wirkstofffreigabe-Werte in einem hypotonen und einem isotonen Freigabemedium basierend auf Phosphatpuffer pH 6,8 im Zeitraum von 1 bis 5 Stunden zu keinem Zeitpunkt um mehr als 10 % voneinander abweichen.

10-2003

EP0309800

Anlage zum Schreiben des EPA Niederlande betreffend der Patentanmeldung  
Nr. PCT/EP03/09800 im Namen der Röhm GmbH & Co. KG (Unsere Zeichen: 2132/Dr.Got)

201107 2003

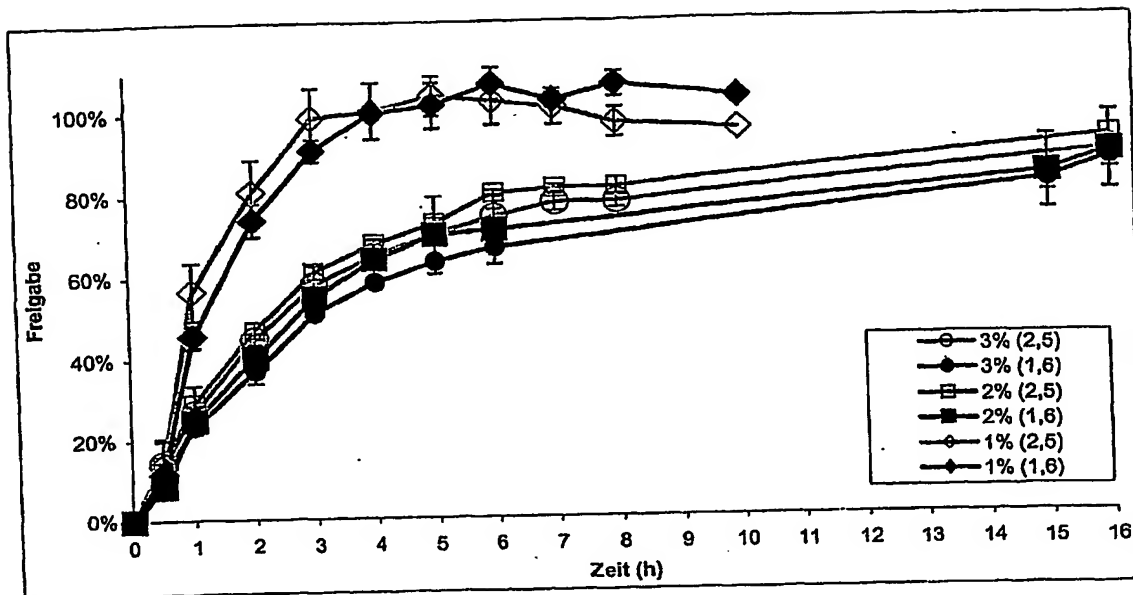


Abb.1

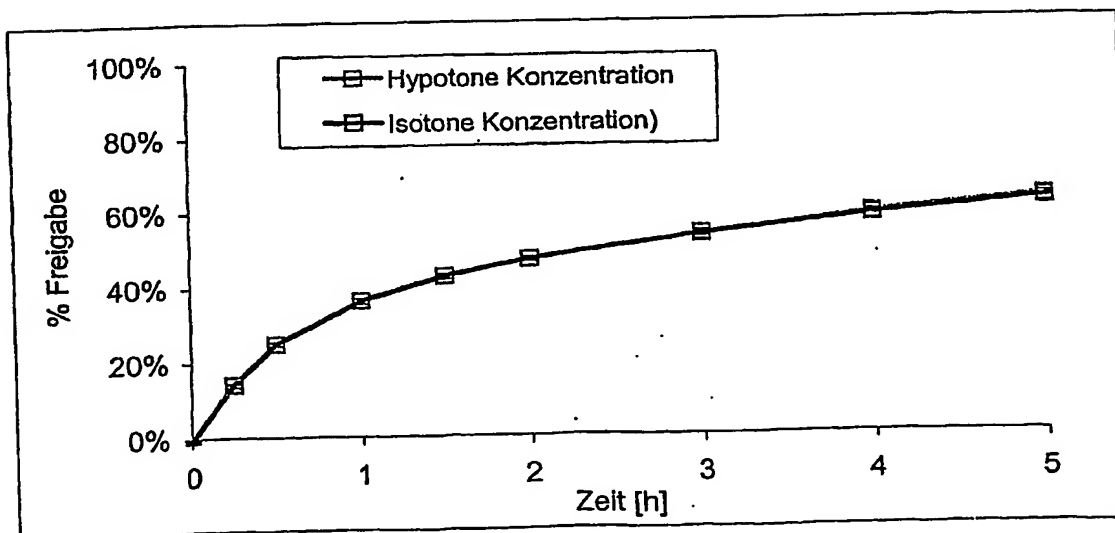


Abb.2



Anlage zum Schreiben des EPA Niederlande betreffend der Patentanmeldung  
Nr. PCT/EP03/09800 im Namen der Röhm GmbH & Co. KG (Unsere Zeichen: 2132/Dr.Got)

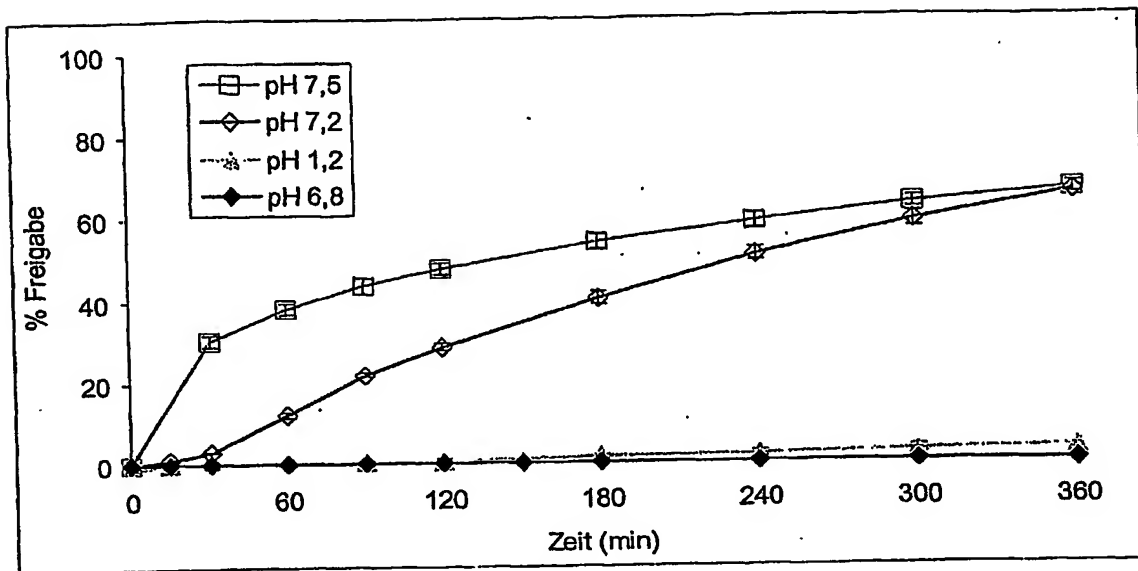


Abb.3

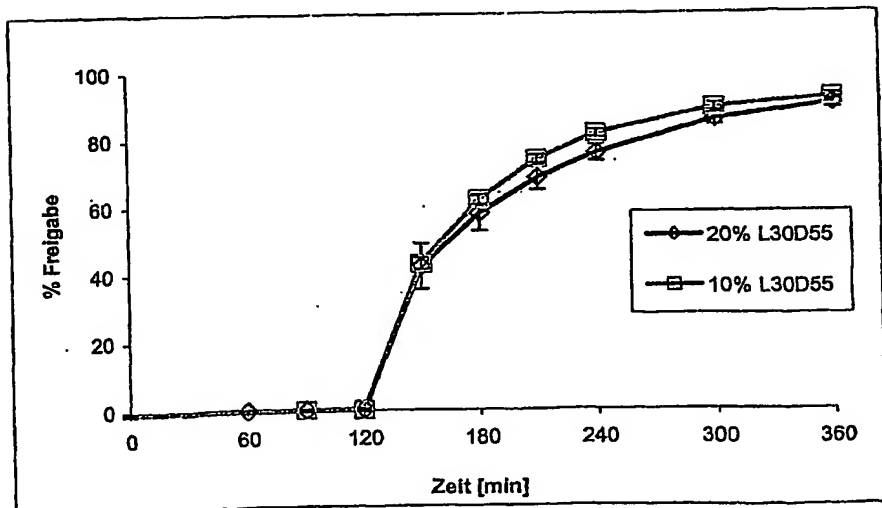


Abb.4

Anlage zum Schreiben des EPA Niederlande betreffend der Patentanmeldung  
Nr. PCT/EP03/09800 im Namen der Röhm GmbH & Co. KG (Unsere Zeichen: 2132/Dr.Got)

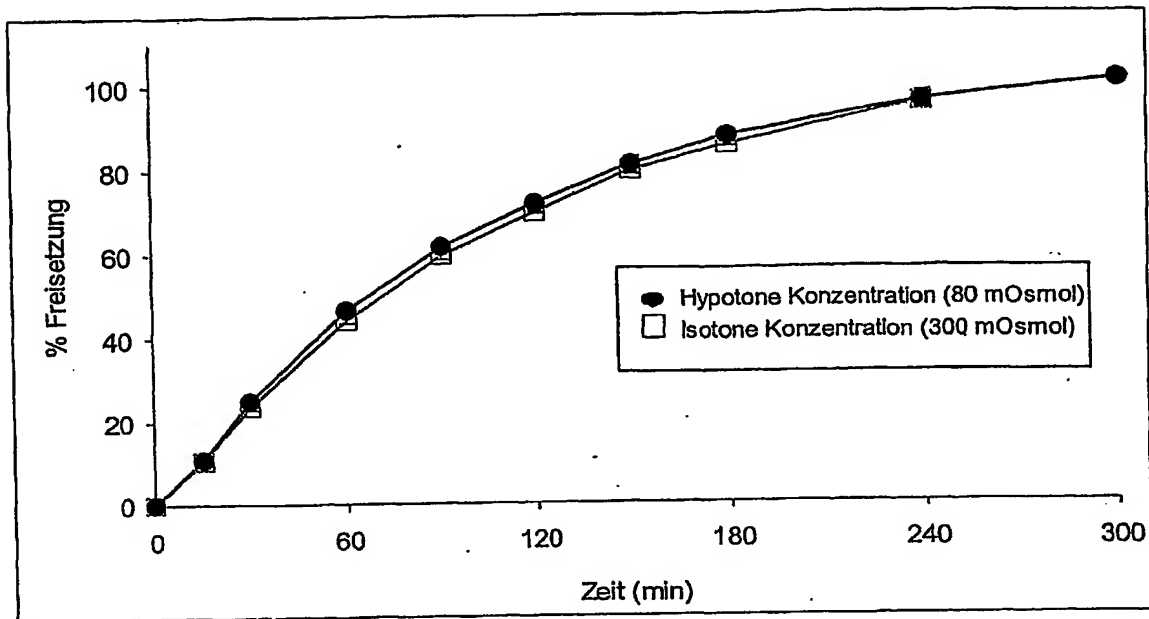


Abb.5

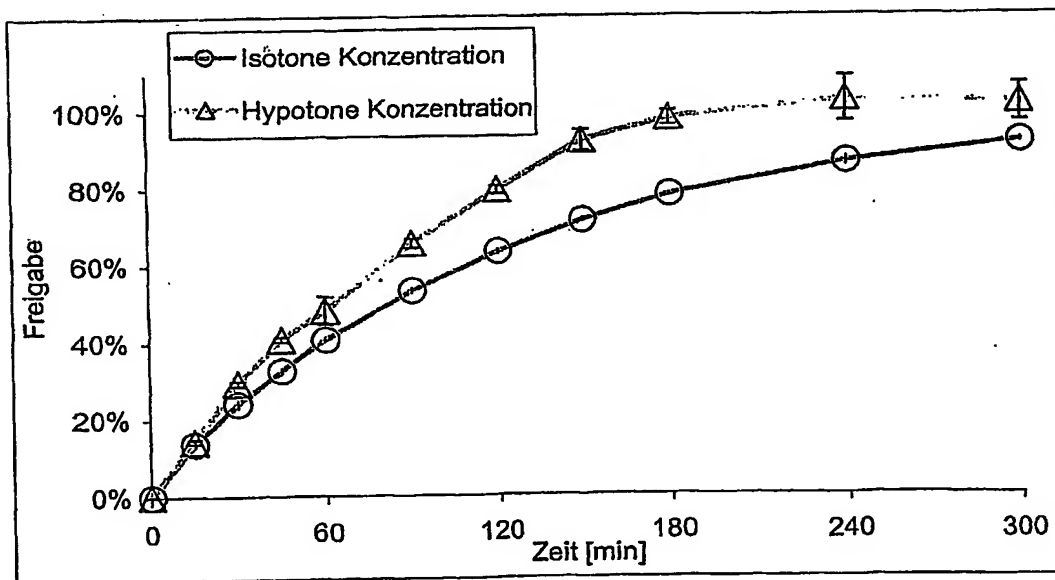


Abb.6

**Translation**

26 APR 2004  
10/53203

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/EP2003/009800



# PCT

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

|   |   |  |
|---|---|--|
| Applicant's or agent's file reference<br>2132/Dr.Got                                      | <b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416) |  |
| International application No.<br>PCT/EP2003/009800  | International filing date (day/month/year)<br>04 September 2003 (04.09.2003)  | Priority date (day/month/year)<br>29 October 2002 (29.10.2002) |
| International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC<br>A61K 9/50 |   |  |
| Applicant<br>RÖHM GMBH & CO. KG   |   |  |

|  |  |
|--|--|
| <p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>7</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of <u>43</u> sheets.</p>   |  |
| <p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input checked="" type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p> |  |

|  |  |
|--|--|
| Date of submission of the demand<br>18 May 2004 (18.05.2004) | Date of completion of this report<br>04 November 2004 (04.11.2004) |
| Name and mailing address of the IPEA/EP                      | Authorized officer   |
| Facsimile No.  | Telephone No.  |

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP2003/009800

## I. Basis of the report

### 1. With regard to the elements of the international application:\*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:  
 pages \_\_\_\_\_ 1-31 \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_ 32-36 \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_ 20 October 2003 (20.10.2003)
- ☒ the claims:  
 pages \_\_\_\_\_ 1-12 \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☒ the drawings:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_ 1/3-3/3 \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_ 20 October 2003 (20.10.2003)
- ☐ the sequence listing part of the description:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

### 2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

### 3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

### 4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig. \_\_\_\_\_

### 5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP2003/009800

## III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application.

☒ claims Nos. 12, 1-11 (impart)

because:

☐ the said international application, or the said claims Nos. \_\_\_\_\_  
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

☒ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. 12  
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. \_\_\_\_\_ are so inadequately supported  
by the description that no meaningful opinion could be formed.

☒ no international search report has been established for said claims Nos. 12, 1-11 (impart)

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT**

International application No.

PCT/EP 03/09800

**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III.1

**Non-establishment of opinion with regard to novelty,  
inventive step and industrial applicability**

The applicant should note that the search was carried out for the parts of the application that appear to be clear and/or are supported within the meaning of PCT Article 6 and/or are disclosed within the meaning of PCT Article 5. Therefore the examination can be carried out only for the parts of the application for which a complete search has been performed (see search report, form PCT/ISA/210). Claims for which no international search report has been established may normally not be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)).

**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement****1. Statement**

|                               |        |            |     |
|-------------------------------|--------|------------|-----|
| Novelty (N)                   | Claims | 2-7, 10-12 | YES |
|                               | Claims | 1, 8, 9    | NO  |
| Inventive step (IS)           | Claims |            | YES |
|                               | Claims | 2-7, 10-12 | NO  |
| Industrial applicability (IA) | Claims | 1-12       | YES |
|                               | Claims |            | NO  |

**2. Citations and explanations****1. Corrections (PCT Rule 11.10, PCT Rule 91, PCT Article 19)**

A new description and figures were filed on 15 October 2003 since figure 2 had been submitted in duplicate, the figures were not separate from the text, and there were defects in the arrangement/numbering.

The amendments are in conformity with PCT Rule 11.10, PCT Rule 91 and PCT Article 19.

The examination is based on the amended description, together with the drawings.

**2. Clarity - PCT Article 6**

- 2.1** Claim 12 does not meet the requirements of PCT Article 6 since the subject matter for which protection is sought is not clearly defined. The claim attempts to define its subject matter by the result to be achieved, namely to the effect that the percentage release rate of the active substance may not differ by more than 10 % in a period of 1 to 5 hours in a hypotonic and isotonic release medium. However, this merely indicates the problem to be

solved. In order to overcome this defect, it would appear necessary to include in the claims the technical features essential for attaining this result.

### 3. Citations

This report makes reference the following search report citations (D1 and D2); the same numbering will be used throughout the procedure:

D1: US 5643602

D2: EP 0519870

Unless otherwise indicated, reference will be made to the relevant passages of D1 and D2 (see search report, PCT/ISA/210).

### 4. Novelty - PCT Article 33(1) and (2)

- 4.1 D1 and D2 disclose a core surrounded by two polymer layers. The first layer consists of Eudragit NE 30 D (D2) or Eudragit NE (D1) and the second layer consists of Eudragit L 30 D (D2) or Eudragit S and/or Eudragit L100-55 (D1).

The active substance is either applied directly to this core as a separate layer in the form of a suspension (pellets) (D1, D2) or is incorporated into the core (pellets) (D1). D1 uses budesonide and glucocorticoids in the corresponding pharmaceutical formulations for treating Crohn's disease and ulcerative colitis. D2 uses diclofenac sodium. D1 also discloses cores which are free from active substance and to which a layer containing a glucocorticoid and a water-soluble or water-insoluble polymer, such as Eudragit NE, is applied.



Eudragit NE is structurally identical to Eudragit NE 30 D (see examples 1 to 5 of the present application); the suffix "30 D" refers to a 30 % aqueous dispersion.

4.2 D1 and D2 do not disclose the weight percentages for methylmethacrylate and ethylacrylate for the inner coating or for methacrylic acid, methylmethacrylate and ethylacrylate for the outer coating or the ratio of active substance to polymer.

4.3 In light of D1 and D2 and with reference to Box V, points 1, 2.1, 4.1 and 4.2, the subject matter of claims 1, 8 and 9 of the present application is not considered novel within the meaning of PCT Article 33(1) and (2).

4.4 On the other hand, the subject matter of claims 2 to 7 and 10 to 12 appears to be novel pursuant to PCT Article 33(1) and (2) since it is not disclosed in D1 and D2 (see point 3.2).

5. Inventive step (PCT Article 33(1) and (3))

5.1 The problem addressed by the present application was the development of new improved forms of administration in which there is no interaction between the inner coating layer and the active substance molecules released in delayed manner from the core and whose active substance release characteristics are as far as possible uninfluenced by the ionic strength of the surrounding medium.

According to the applicant, the problem is solved by a multilayer medicament form having a neutral core, an inner coating of methacrylate copolymers and a

pharmaceutical active substance in bound form as well as an outer coating of radically polymerized C1-C4 alkylesters of acrylic or methacrylic acid and (meth)acrylate monomers with an anionic group in the alkyl radical.

D1, which can be considered the closest prior art, discloses a nonpareil core coated with a suspension of a glucocorticoid and a water-soluble or water-insoluble polymer (such as Eudragit NE). Applied thereto is a second layer consisting of an anionic acid polymer (such as Eudragit L100-55, Eudragit L or Eudragit S). Glucocorticoids, in particular budesonide, are mentioned as active substances.

D1 does not suggest the active substance to polymer ratio, or the varying of the weight percentages for methylmethacrylate and ethylacrylate in the inner coating, or for methacrylic acid, methylmethacrylate and ethylacrylate in the outer coating.

Owing to his general knowledge, it would be obvious for a person skilled in the art to attempt to control the release of the active substance by incorporating various active substance concentrations in the inner layer and by varying the weight percentages of the polymer components. No unexpected or surprising effects concerning the variation of the weight percentages of methylmethacrylate and ethylacrylate in the inner coating or methacrylic acid, methylmethacrylate and ethylacrylate in the outer coating or the ratio of active substance to polymer are described.

As an alternative, D2 describes a pharmaceutical diclofenac sodium-containing form of administration comprising an active substance-free core, a layer with an active substance suspension, an inner layer of Eudragit NE 30 D and an outer layer of Eudragit L 30 D. For a person skilled in the art it is obvious to bind the active substance to the polymer in the inner layer, thereby vary the release of the active substance, prevent an interaction between the already released molecules and reduce the influence of the ionic strength of the medium on the release behaviour itself.

- 5.2 With reference to point 5.1, the subject matter of claims 2 to 7 and 10 to 12 is not considered inventive under PCT Article 33(1) and (3).

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record.**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**